REAKTIONEN
MIT α-METALLIERTEN ISOCYANIDEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Paul-Hermann Porsch
aus Rheinhausen

Göttingen 1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534919_0050

REAKTIONEN
MIT α-METALLIERTEN ISOCYANIDEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Paul-Hermann Porsch
aus Rheinhausen

Göttingen 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

D 7

Referent: Prof. Dr. U. Schöllkopf

Korreferent: Prof. Dr. W. Lüttke

Tag der mündlichen Prüfung: 1. November 1973

Die vorliegende Arbeit wurde im Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf ausgeführt.

Für die Themenstellung und für das ständige Interesse am Fortgang der Arbeit danke ich meinem verehrten Lehrer.

Inhaltsübersicht

Theoretischer Teil

A. Einleitung und Problemstellung 1

B. Addition von α-lithiierten Isocyaniden an α,β-ungesättigte Nitrile (Cyanäthylierung) 4

1. Durchführung der Umsetzungen 5

2. Verlauf der Umsetzungen mit den einzelnen Nitrilen 5

a. mit α-Phenylzimtnitril 5

b. mit Crotonnitril 6

c. mit Acrylnitril 8

d. mit Zimtnitril und Methacrylnitril 9

C. Synthese und Umsetzungen von 3-heterosubstituierten 2-Isocyan-acrylsäureestern 10

1. Synthese von β-heterosubstituierten α,β-ungesättigten Isocyaniden aus Säureamidacetalen und α-metallierten Isocyaniden 12

a. Umsetzung von Dimethylformamid-diäthylacetal mit Isocyanessigsäureäthylester 13

b. Versuche zur Umsetzung von Dimethylformamid-diäthylacetal mit anderen Isocyaniden 14

2. Synthese von β-heterosubstituierten α-Isocyan-acrylsäureäthylestern aus α-metalliertem Isocyanessigsäureäthylester und resonanzstabilisierten Carbenium-tetrafluoroboraten 15

a. Umsetzung von Li-Isocyanessigsäureäthylester mit den Fluoroboraten 16
b. Umsetzung von K-Isocyanessigsäureäthylester mit den Fluoroboraten 16
3. Strukturermittlung der Isocyanacrylsäureester 17
4. Mechanismus der Isocyanacrylsäureester-Bildung 19
5. Abwandlungen des (Z)-3-Dimethylamino-2-isocyan-acrylsäureäthylesters 20
a. Umsetzung mit Alkyljodiden 21
b. Versuche zur Umsetzung mit Nucleophilen 24
c. Umsetzung mit Schwefelwasserstoff 26
D. Umsetzung von α-lithiierten Isocyaniden mit Heterocumulenen 29
1. Umsetzung von α-lithiierten Isocyaniden mit Schwefelkohlenstoff unter Bildung von 5-Alkylmercaptothiazolen 30
a. Darstellung der Mercaptothiazole 31
b. Strukturermittlung der Mercaptothiazole 33
c. Mechanismus der Thiazol-Bildung 33
2. Umsetzung von Isocyanmethyl- und Isocyanbenzyllithium mit Isothiocyanaten (Senfölen) unter Bildung von 5-Alkyl- bzw. 5-Arylaminothiazolen 36
a. Darstellung der Aminothiazole 37
b. Strukturermittlung der Aminothiazole 38
c. Mechanismus der Thiazol-Bildung 39

3. Umsetzung von Li-Isocyanessigsäureäthylester mit Senfölen unter Bildung von 5-Äthoxy-oxazolen 40
a. Durchführung der Versuche 40
b. Strukturermittlung der Oxazole 41
c. Zur Bildung der Oxazole 43
4. Versuche zur Umsetzung von α-metalliertem Benzylisocyanid mit Isocyanaten 45
E. Zusammenfassung 47

Experimenteller Teil

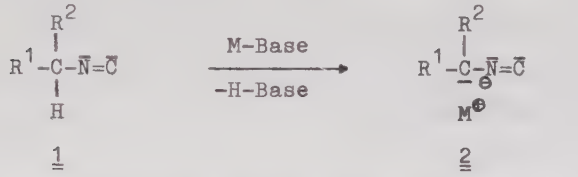
A. Allgemeines 48
B. Cyanäthylierungsprodukte 49
Allgemeine Arbeitsvorschrift 49
1. 4-Isocyan-2,3-diphenyl-butyronitril 50
2. 4-Methyl-2-pyrrolin-3-carbonitril 50
C. (Z)-3-Dimethylamino-2-isocyan-acrylsäureäthylester 51
D. 3.3-Disubstituierte 2-Isocyan-acrylsäureäthylester 52
Allgemeine Arbeitsvorschrift 52
1. 3.3-Bis-dimethylamino-2-isocyan-acrylsäure-äthylester 52
2. (E)-3-Äthoxy-3-dimethylamino-2-isocyan-acrylsäureäthylester 53
E. Abwandlungen des (Z)-3-Dimethylamino-2-isocyan-acrylsäureäthylesters 54
1. 2,3-Dimethyl-imidazol-5-carbonsäuremethylester 54
2. Thiazol-4-carbonsäureäthylester 54

F. 5-Alkylmercaptothiazole 56
Allgemeine Arbeitsvorschrift 56
1. 5-Methylmercapto-4-phenyl-thiazol 57
2. 5-Methylmercapto-thiazol-4-carbonsäureäthyl-ester 57
3. 5-Benzylmercaptothiazol 58
G. 5-Aminothiazole 59
Allgemeine Arbeitsvorschrift 59
1. 5-Phenylaminothiazol 59
2. 4-Phenyl-5-phenylamino-thiazol 60
3. 5-(N,N'-dimethylthioureido-)-thiazol-2-(N-methyl-thiocarboxamid) 60
4. 4-Phenyl-5-(N,N'-dimethylthioureido-)-thiazol 61
H. 5-Äthoxyoxazole 61
Allgemeine Arbeitsvorschrift 61
1. 5-Äthoxy-oxazol-2 oder 4-(N-methyl-thiocarboxamid) 61
2. 5-Äthoxy-oxazol-2 oder 4-(N-phenyl-thiocarboxamid) 62

THEORETISCHER TEIL

A. Einleitung und Problemstellung

Nach U. Schöllkopf und F. Gerhart[1] lassen sich Isocyanide 1 durch geeignete Basen z.B. Butyllithium in α-Stellung metallieren (Gleichung 1):



1 2 (1)

Die so erhaltenen α-metallierten Isocyanide 2 verdienen als reaktive Zwischenstufen in der präparativen organischen Chemie Beachtung, weil sie wegen ihrer besonderen Elektronenstruktur vielseitig einsetzbar sind.
So besitzen sie am metallierten Kohlenstoffatom ein nucleophiles, am Isocyanid-Kohlenstoffatom jedoch ein elektrophiles Zentrum (Elektronenlücke). Die Additionsprodukte α-metallierter Isocyanide an polare Mehrfachbindungen (z.B. Carbonylgruppen) können daher über das Isocyanid-Kohlenstoffatom zu Heterocyclen cyclisieren.
So erhält man durch Reaktionen mit Aldehyden oder Ketonen, je nach Versuchsbedingungen, β-Hydroxyisocyanide[2] oder 2-Oxazoline[3].

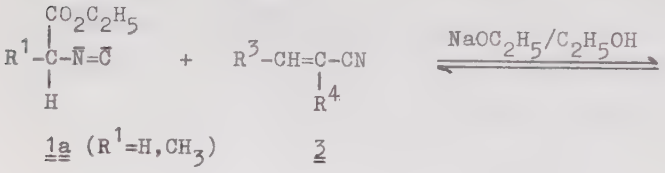
---

1) U. Schöllkopf u. F. Gerhart, Angew. Chem. 80, 842 (1968).

2) W. A. Böll, F. Gerhart, A. Nürrenbach u. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 482 (1970).

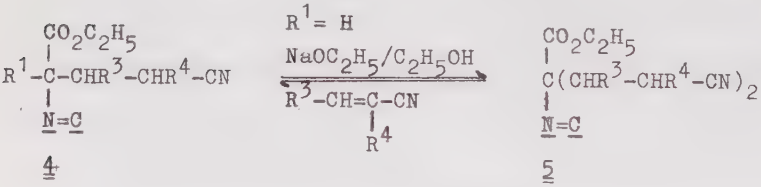
3) F. Gerhart u. U. Schöllkopf, Tetrahedron Letters 1968, 6231.

Wie andere Carbanionen lassen sich α-metallierte Isocyancarbonsäureester 2a (R^1= H, CH_3; R^2= CO_2R in 2) alkylieren[4], wodurch man (nach saurer Verseifung) zu höheren α-Alkylaminosäuren gelangt. Durch Acylierung[5] der Ester erhält man 2-Oxazole. α-Isocyancarbonsäureester 1a gehen mit Acrylsäureestern[6] bzw. Acrylnitrilen 3[7] unter Einwirkung katalytischer Mengen Natriumäthylat in absolutem Äthanol Michael-Additionen[8] bzw. "Cyanäthylierungen"[9] ein, die zu Glutaminsäure-Derivaten 4 bzw. Pimelinsäure-Derivaten 5 führen (Gleichung 2):



1a (R^1=H,CH_3) 2

(2)



4 5

---

4) U. Schöllkopf, D. Hoppe u. R. Jentsch, Angew.Chem.83,357(1971).
5) U. Schöllkopf u. R. Schröder, Angew. Chem. 83, 358 (1971).
6) U. Schöllkopf u. K. Hantke, Angew. Chem. 82, 932 (1970).
7) U. Schöllkopf u. P.-H. Porsch, Angew. Chem. 84, 478 (1972).
8) Zusammenfassung über die Michael-Addition:
E. D. Bergmann, D. Ginsburg u. R. Pappo, Org. Reactions 10, 179 ff (1959).
9) Überblick über Cyanäthylierungen:
H. A. Bruson, Org. Reactions 5, 79 ff (1949).

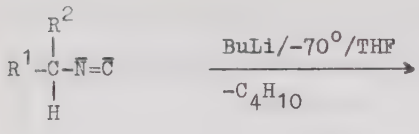
In der vorliegenden Dissertation sollte zunächst geprüft werden, ob sich auch andere α-metallierte (lithiierte) Isocyanide (z. B. Methylisocyanid oder Benzylisocyanid, R^1=H; R^2=H oder C_6H_5 in 2) cyanäthylieren lassen. Aus den so erhaltenen Addukten könnte man durch saure Verseifung γ-Aminosäuren erhalten.

Ferner befaßt sich die Arbeit mit der Synthese von β-alkoxy- oder β-dialkylamino-substituierten α,β-ungesättigten Isocyaniden aus Isocyaniden und Säureamidacetalen bzw. Bis(-alkoxy)-dialkylamino- und Alkoxy-bis(-dialkylamino)-carbenium-tetrafluoroboraten sowie verschiedenen Umsetzungen von 3-Dimethylamino-2-isocyan-acrylsäureäthylester.

Zum Schluß werden Umsetzungen von α-metallierten Isocyaniden mit Heterocumulenen wie Schwefelkohlenstoff, Isothiocyanate beschrieben.

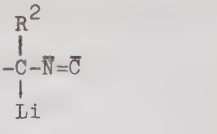
B. Addition von α-lithiierten Isocyaniden an α,β-ungesättigte Nitrile (Cyanäthylierung)

Für die Addition der Isocyanide 1 (n-Butyllithium als Base) an die α,β-ungesättigten Nitrile 3 sollte man folgenden Verlauf erwarten (Gleichung 3):



1

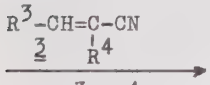
1b: $R^1 = R^2 = H$
1c: $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$



2

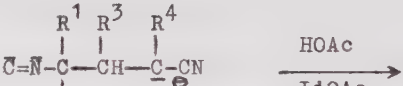
2b: $R^1 = R^2 = H$
2c: $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$

(3)

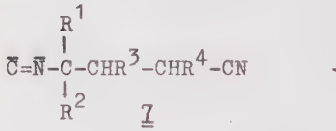


3

3a: $R^3 = R^4 = H$
3b: $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$
3c: $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = H$
3d: $R^3 = R^4 = C_6H_5$
3e: $R^3 = H$, $R^4 = CH_3$

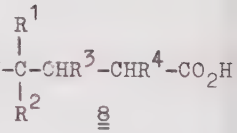


6



7

7a: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = R^4 = C_6H_5$



8

Das α-lithiierte Isocyanid 2 addiert sich an das elektronenarme β-Kohlenstoffatom des Acrylnitrils 3 zum Addukt 6, das mit Essigsäure zum 4-Isocyancarbonsäurenitril 7 protoniert wird. Saure Verseifung von 7 sollte zu den substituierten γ-Aminocarbonsäuren 8 führen.

1. Durchführung der Umsetzungen

Methylisocyanid (1b) bzw. Benzylisocyanid (1c) wurden in absolutem Tetrahydrofuran bei -70° unter Stickstoff mit äquimolaren Mengen Butyllithium metalliert und die so erhaltenen α-lithiierten Isocyanide 2b bzw. 2c mit folgenden α,β-ungesättigten Nitrilen umgesetzt (Molverh. Isocyanid: Nitril = 3:2): Acrylnitril (3a), Crotonnitril (3b), Zimtnitril (3c)[10], α-Phenylzimtnitril (3d)[11] und Methacrylnitril (3e).

2. Verlauf der Umsetzungen mit den einzelnen Nitrilen

a. mit α-Phenylzimtnitril

Lediglich α-Phenylzimtnitril (3d) ergab mit Isocyanmethyllithium (2b) in 75 % Ausbeute das nach Gleichung (3) erwartete Addukt 4-Isocyan-2,3-diphenyl-butyronitril (7a) vom Fp. 84-87° (aus Methanol-Wasser = 1:1).

Im IR-Spektrum (KBr-Preßling) der Substanz erscheinen die Absorptionsbanden der Nitril- bzw. Isocyangruppe bei 2230 bzw. 2145 cm^{-1}. Das NMR-Spektrum zeigt Multipletts bei τ = 2,75 bzw. 5,63 und 6,56 ppm. Diese sind den Phenylprotonen bzw. den an die Kohlenstoffkette gebundenen Protonen zuzuordnen. Im letzteren Fall ist eine genauere Zuordnung nicht möglich. Aus dem Spektrum geht nicht hervor, ob Diastereomere vorliegen.

---

10) Darstellung der (E)-Form:
Th. Posner, Liebigs Ann. Chem. 389, 117 (1912).

11) Darstellung nach:
S. Wawzonek u. E. M. Smolin, Org. Syntheses Coll. Vol. 3, 715 (1955).

b. mit Crotonnitril

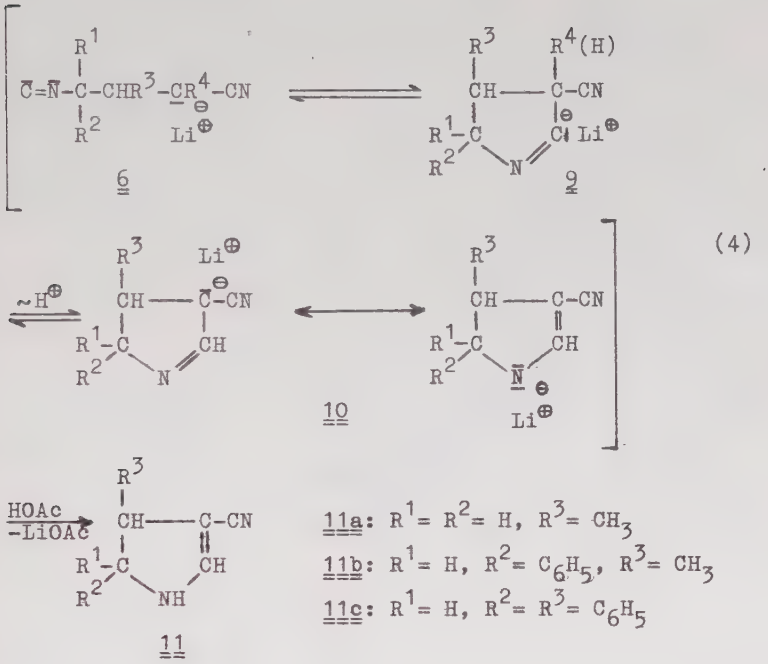
Crotonnitril (3b) reagierte mit 2b dagegen in 26 % Ausbeute zu dem cyclischen Produkt 4-Methyl-2-pyrrolin-3-carbonitril (11a) vom Kp. $72^{o}/0,1$.

Im IR-Spektrum (Film) des 2-Pyrrolins findet man Banden bei 3360, 2170 und 1580 cm^{-1}. Diese sind der NH-Valenzschwingung sowie den Absorptionen der konjugierten Nitrilgruppe und der konjugierten C=C-Doppelbindung zuzuordnen. Eine Isocyanbande bei ~2150 cm^{-1} ist nicht vorhanden, wodurch auf ein cyclisches Produkt geschlossen wurde.

Das NMR-Spektrum (vgl. Experiment. Teil) zeigt die Absorption des C-2 Protons bei τ = 3,12 ppm als Singulett. Allylkopplung (J = 2-3 Hz) mit dem C-4 Proton ist nicht zu erkennen.

Isocyanbenzyllithium (2c) ergab mit Crotonnitril bzw. Zimtnitril (3c) (Molverh. Isocyanid : Nitril = 1 : 1) Rohprodukte, die sich weder destillieren noch umkristallisieren oder chromatographieren ließen. Jedoch zeigen ihre IR-Spektren (Film) Banden bei 3320 bzw. 3300, sowie 2180 und 1580 cm^{-1}. Diese entsprechen NH-Valenzschwingungen, sowie Absorptionen konjugierter Nitrilgruppen und konjugierter C=C-Doppelbindungen (s.o.), und deuten demnach auf das Vorhandensein der 2-Pyrroline 11b bzw. 11c. Isocyanbanden bei ~2150 cm^{-1} sind nicht mehr vorhanden.

Die Pyrroline[7)12)] bilden sich wohl folgendermaßen (Gleichung 4):



(4)

11a: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = CH_3$

11b: $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$, $R^3 = CH_3$

11c: $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = C_6H_5$

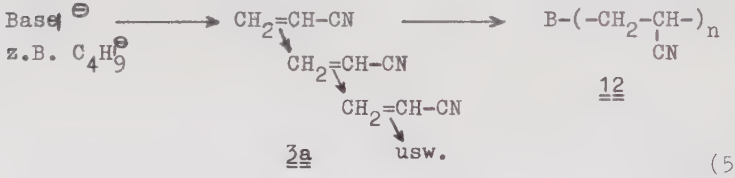
Zunächst entsteht aus dem Nitril und dem metallierten Isocyanid das Addukt-Anion 6 (s. Gleichung 3), welches zum Fünfring 9 cyclisiert, indem sich das freie Elektronenpaar in die Elektronenlücke des Isocyanid-Kohlenstoffatoms einlagert (vgl. Einleitung). Ist R^4 = H wie bei 3b und 3c, so tautomerisiert 9 zum stabileren Anion 10, und man erhält bei der Protonierung die Pyrroline 11.

12) K. Hantke, Diplomarbeit Göttingen 1971.
P.-H. Porsch, Diplomarbeit Göttingen 1971.

Bemerkenswert ist der bei -70° verlaufende nucleophile Angriff an der Isocyangruppe (6 → 9), der hier keine Übergangsmetallverbindungen[13-17] als Katalysatoren erfordert.

c. mit Acrylnitril

Acrylnitril (3a) polymerisierte[18] in dem stark basischen Reaktionsmedium zu einem unlöslichen gelbweißen Feststoff. Das IR-Spektrum des Polymeren (KBr-Preßling) zeigt die der C≡N-Valenzschwingung zuzuordnende Absorption bei 2240 cm^{-1}, deren Lage auf ein gesättigtes Nitril 12 deutet (Gleichung 5):



3a 12 (5)

13) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi u. K. Hirota, Tetrahedron Letters 1967, 521.

14) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi, K. Hirota u. H. Yoshioka, Tetrahedron Letters 1966, 6121.

15) U. Schöllkopf u. R. Jentsch, Angew. Chem. 85, 355 (1973).

16) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi u. K. Hirota, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2240 (1967).

17) T. Saegusa, Y. Ito u. S. Kobayashi, Tetrahedron Letters 1968, 935.

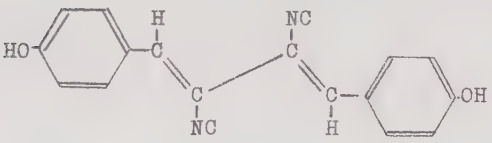
18) Anionische Polymerisation von Acrylnitril: H. Logemann, Houben-Weyl "Methoden der organischen Chemie" 14/1, 976 ff (1961); dort weitere Literatur.

d. mit Zimtnitril und Methacrylnitril

Die Umsetzungen von Isocyanmethyllithium mit Methacrylnitril und Zimtnitril führten zu nicht identifizierten Produktgemischen, die sich weder durch Destillieren noch durch Umkristallisieren oder Chromatographieren reinigen ließen.

C. Synthese und Umsetzungen von 3-heterosubstituierten 2-Isocyanacrylsäureestern

Durch die Strukturaufklärung des Antibiotikums Xanthocillin 13, eines natürlich vorkommenden α,β-ungesättigten Isocyanids, und die Synthese dessen Dimethyläthers[19] fanden Vinylisocyanide zum ersten Male Beachtung:



13

Von Interesse wäre es, zu untersuchen, ob die Doppelbindung der Vinylisocyanide durch die Isocyangruppe genügend aktiviert ist, um Cycloadditionen z. B. Diels-Alder-Reaktionen oder mit Nucleophilen Michael-Additionen einzugehen. Weiterhin könnten Vinylisocyanide Carbene bzw. Carbenoide zu cyclischen Isocyaniden addieren. Z. B. reagieren α-Isocyanacrylsäureester mit Dimethylsulfoniumylid (sog. Corey-Reagenz) zu Cyclopropyl-isocyancarbonsäureestern[20]. Nach D. S. Matteson und I. Bailey[21] ergeben Vinylisocyanide mit Diazoverbindungen in einer Cycloaddition Pyrazole.

---

19) I. Hagedorn, U. Eholzer u. A. Lüttringhaus, Chem. Ber. 93, 1584 (1960).

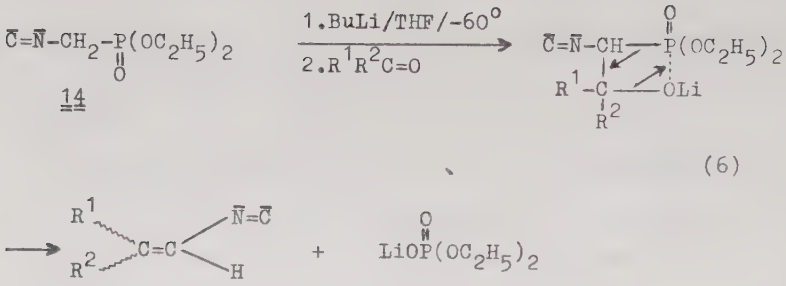
20) U. Schöllkopf, R. Harms u. D. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1973 (4), [illegible].

21) D. S. Matteson u. I. Bailey, J. Amer. Chem. Soc. 90, 3761 (1968).

Bisher wurden α,β-ungesättigte Isocyanide aus β-Halogenisocyaniden[22] bzw. β-Tosyloxyisocyaniden[21)23)] durch Eliminierung von Chlorwasserstoff bzw. p-Toluolsulfonsäure gewonnen. Bedeutung besitzt ferner die Dehydratisierung von Vinyl-N-formylamiden[20)23)], die jedoch auf die stabileren aryl[24)]- oder carbonyl[20)]-substituierten Formamide beschränkt ist. So erhält man z. B. α-Isocyanacrylsäureester[20)] aus N-Formyl-acrylsäureestern[25)]. Auch durch Isomerisierung von Allylisocyaniden mit katalytischen Mengen Kupfer(I)-oxid[26)] wurden Vinylisocyanide gewonnen. Die eleganteste Methode scheint aber bisher die nach Art einer Wittigschen Carbonylolefinierung[27)] verlaufende Umsetzung von α-lithiiertem Isocyanmethanphosphonsäurediäthylester 14[28)] mit Carbonylverbindungen zu sein (Gleichung 6):

---

22) I. Hagedorn u. E. Etling, Angew. Chem. 73, 26 (1961).
23) R. Jentsch, Dissertation Göttingen 1973.
24) H. M. Walborsky u. G. E. Niznik, J. Org. Chem. 37, 187 (1972).
25) U. Schöllkopf, F. Gerhart u. R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969).
26) T. Saegusa, I. Murase u. Y. Ito, Tetrahedron 27, 3795 (1971).
27) Zusammenfassende Übersicht:
U. Schöllkopf, Angew. Chem. 71, 260 (1959).
28) U. Schöllkopf u. R. Schröder, Tetrahedron Letters 1973, 633.

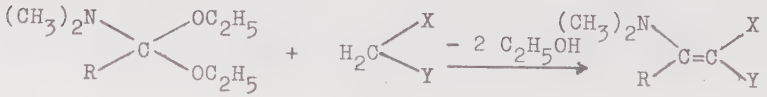


(6)

Im folgenden werden zwei neue Darstellungsmethoden für β-heterosubstituierte α-Isocyanacrylsäureester beschrieben und deren Reaktionen untersucht.

1. Synthese von β-heterosubstituierten α,β-ungesättigten Isocyaniden aus Säureamidacetalen und α-metallierten Isocyaniden

Säureamidacetale 15[29] reagieren mit CH-aciden Verbindungen 16 (z.B. Cyanessigester, Acetessigester, Malonsäuredinitril und Nitromethan) unter Abspaltung von zwei Molekülen Äthanol zu den Dimethylamino-alkyliden-Verbindungen 17 (Gleichung 7):



(7)

15 16 17

15a: R = H
15b: R = CH_3

29) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön u. G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961).

Diese Reaktionen verlaufen bei gewöhnlicher oder wenig erhöhter Temperatur ohne Zusatz eines basischen Katalysators. Offenbar wirkt das Amidacetal 15 als Base und überführt die CH-acide Verbindung in das korrespondierende Anion (s. Gleichung 10). In manchen Fällen[29] sind jedoch Piperidin oder Alkalihydroxyd usw. als Katalysator erforderlich.

Es lag nun nahe, die oben erwähnten Umsetzungen auch mit Isocyanessigsäureäthylester (1a) (R^1=H) bzw. anderen CH-aciden Isocyaniden z. B. Benzylisocyanid, Methylisocyanid, Isocyanmethanphosphonsäurediäthylester (14)[28] und p-Tolylsulfonyl-methylisocyanid[30] (R^1=H; R^2= p-CH_3-C_6H_4 in 1) durchzuführen.

a. Umsetzung von Dimethylformamid-diäthylacetal mit Isocyanessigsäureäthylester

Tatsächlich erhielt man den nach Gleichung (7) erwarteten 3-Dimethylamino-2-isocyan-acrylsäureäthylester (21a) (s. Tab. 1) in 78 % Ausbeute nach zweistündiger Reaktion von Isocyanessigsäureäthylester (1a) in Äthanol mit äquimolaren Mengen Dimethylformamid-diäthylacetal (15a) bei Raumtemperatur ohne Verwendung eines basischen Katalysators. Das Fortschreiten der Reaktion konnte leicht IR-spektroskopisch am Verschwinden der Esterisocyanidbande

30) U. Schöllkopf, R. Schröder u. E. Blume, Liebigs Ann. Chem. 766, 130 (1972).

bei 2130 cm^{-1} und Erscheinen der ungesättigten Isocyanidbande des Vinylisocyanids bei 2090 cm^{-1} verfolgt werden.

b. Versuche zur Umsetzung von Dimethylformamid-diäthylacetal mit anderen Isocyaniden

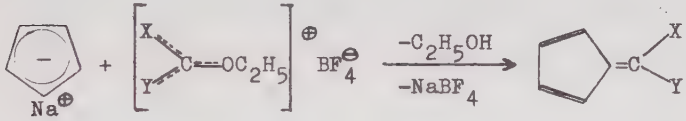
Merkwürdigerweise reagierten der Isocyanmethanphosphonsäurediäthylester und das p-Tolylsulfonyl-methylisocyanid, die eine ähnlich starke CH-Acidität wie der Isocyanessigsäureäthylester aufweisen sollten, unter den o.a. Bedingungen selbst nach Zusatz von äquimolaren Mengen Triäthylamin nicht mit dem Dimethylformamid-diäthylacetal zu dem 21a analogen Vinylisocyaniden.

Benzylisocyanid und Methylisocyanid ergaben ebenfalls mit dem Acetal - auch bei Verwendung von äquimolaren Mengen Butyllithium als Base - nicht die entsprechenden Vinylisocyanide. Man erhielt nur nicht identifizierbare Produktgemische. Die Rohprodukte zeigten im IR-Spektrum keine ungesättigten Isocyanidbanden bei ~2100 cm^{-1}.

Butyllithium wurde verwendet, weil die Basizität von Äthylat (freies oder aus dem Dissoziationsgleichgewicht des Acetals stammendes, vgl. Gleichung 10) nicht ausreicht, um Methyl- bzw. Benzylisocyanid zu anionisieren. Ob eine Umsetzung des Butyllithiums mit dem Acetal unter Substitution eingetreten war, wurde nicht untersucht.

2. Synthese von β-heterosubstituierten α-Isocyanacryl säureäthylestern aus α-metalliertem Isocyanessigs[ä]reäthylester und resonanzstabilisierten Carbenium-tetrafluoroboraten

In Tetrahydrofuran suspendiertes Cyclopentadienyl-natrium (18)[31] setzt sich bei -5° mit den resonanzstabilisierten Carbenium-tetrafluoroboraten[29] 19a bzw. 19b zu den 6.6-disubstituierten Fulvenen 20a bzw. 20b um (Gleichung 8):



(8)

18 19a: X=Y=N(CH3)2 20a: X=Y=N(CH3)2

19b: X=N(CH3)2,Y=OC2H5 20b: X=N(CH3)2,Y=O

Diese Reaktion sollte auch auf metallierten Isocyanessigsäureäthylester (2a) übertragbar sein und zu Vinylisocyaniden vom Typ 21 führen (Gleichung 9):

2a 19a: X=Y=N(CH3)2 21b: X=Y=N(CH3)2

19b: X=N(CH3)2,Y=OC2H5 21c: X=N(CH3)2,Y=O

31) K. Hafner, G. Schulz u. K. Wagner, Liebigs Ann. Chem. 678, 39 (1964).

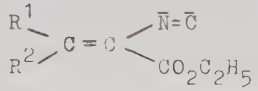
a. Umsetzung von Li-Isocyanessigsäureäthylester mit den Fluoroboraten

Durch Umsetzung von Li-Isocyanessigsäureäthylester (2a) (äquimolare Mengen Butyllithium als Metallierungsmittel) mit Äthoxy-bis(-dimethylamino)-carbenium-tetrafluoroborat (19a) bzw. Bis-diäthoxy-dimethylamino-carbenium-tetrafluoroborat (19b) in Tetrahydrofuran bei -60° unter Stickstoff ließen sich die Vinylisocyanide 21b bzw. 21c nicht gewinnen; die Ausgangsprodukte wurden (mit Ausnahme von 19b) zurückerhalten. Das gegen Wasser empfindliche 19b ist wohl bei der wässrigen Aufarbeitung (vgl. Experiment. Teil) zersetzt worden.

b. Umsetzung von K-Isocyanessigsäureäthylester mit den Fluoroboraten

Dagegen wurden die Vinylisocyanide 21b bzw. 21c (s. Tab. 1) aus K-Isocyanessigsäureäthylester (dargestellt aus Isocyanessigsäureäthylester und Kalium-tert.-butanolat[5] bei -10°) und den Fluoroboraten 19a bzw. 19b in absolutem Tetrahydrofuran nach dreistündigem Rühren bei ca. 70° in 26 % bzw. 14 % Ausbeute erhalten. Obwohl immer noch unumgesetzter Isocyanessigester (erkennbar an der Isocyanbande bei ~2160 cm^{-1} im IR-Spektrum des Reaktionsgemisches) vorhanden war, wurde nicht weiter erwärmt, da sich der metallierte Ester bei diesen Temperaturen zersetzt. Die geringen Ausbeuten sind wohl darauf zurückzuführen.

Tab. 1: Dargestellte Isocyanacrylsäureester



21

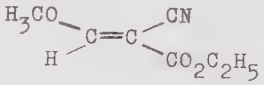
21	R^1	R^2	Ausb. (%)
a	$(CH_3)_2N$	H	78
b	$(CH_3)_2N$	$(CH_3)_2N$	26
c	$(CH_3)_2N$	OC_2H_5	14

3. Strukturermittlung der Isocyanacrylsäureester

Die in Tab. 1 aufgeführten Isocyanacrylsäureester 21a-c wurden durch ihre NMR- und IR-Spektren sowie durch CH-Analyse identifiziert. 21a wurde mit Methyljodid in 2,3-Dimethyl-imidazol-5-carbonsäuremethylester (vgl. Abschn. C.5.a.) überführt und charakterisiert.

Im IR-Spektrum erscheint die Isocyanidbande bei 2090 cm^{-1}; sie ist durch Konjugation gegenüber den Absorptionsbanden gesättigter Isocyanide um ca. 50-70 cm^{-1} zu tieferen Wellenzahlen verschoben und hat geringe bis mittlere Intensität. Die Valenzschwingung der konjugierten Estercarbonylgruppe erscheint bei 1680-1670 cm^{-1}. Die Lage der intensiven C=C-Doppelbindungsbande von 21a-c schwankt wegen unterschiedlicher Donoraktivität der β-Substituenten von 1625 (in 21a) bis 1530 cm^{-1} (in 21b). Die entsprechende Bande von 21c liegt dazwischen bei 1570 cm^{-1}.

Die NMR-Spektren (vgl. Experiment. Teil) stehen ebenfalls im Einklang mit den angenommenen Strukturen. Aus den NMR-Spektren von 21a bzw. 21c geht hervor, daß nur eines der jeweils möglichen zwei Isomeren (Z oder E) vorhanden ist. Dem Isocyanid 21a kommt wahrscheinlich die Z-Konfiguration mit trans-ständiger Dimethylamino- und Estergruppe zu. Elektronisch kann man dies durch den sogenannten "push-pull"-Effekt erklären: Die Dimethylaminogruppe wirkt als Elektronen-Donor in das konjugierte Doppelbindungssystem, die vom der Estergruppe als Acceptor übernommen werden. Die Orbitalüberlappung wird in trans-Stellung maximal, da sich die Dimethylamino- und die Estergruppe so am wenigsten behindern.
Auch beim 3-Methoxy-2-cyanacrylsäureäthylester[32] ist das Isomere 22 mit transständiger Methoxy- und Estergruppe das stabilere:



22

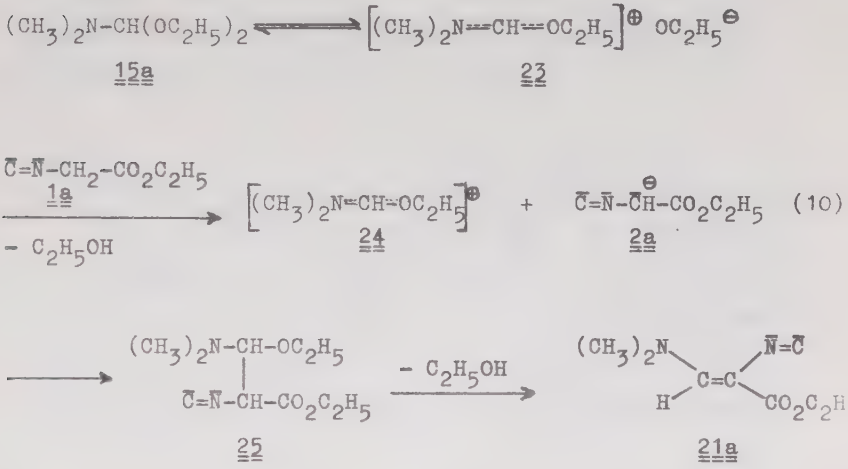
Durch Versuch (vgl. Abschn. C.5.) wurde die angenommene Z-Konfiguration von 21a bestätigt.
Aus den gleichen Gründen darf man wohl für 21c die E-Konfiguration annehmen, da die Dimethylaminogruppe ein besserer Elektronendonator ist als die Äthoxygruppe.

---

32) O. Ceder u. U. Stenhede, Tetrahedron 29, 1585 (1973).

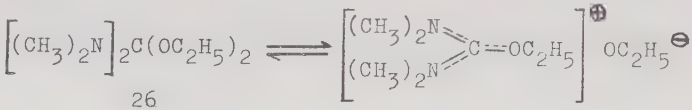
4. Mechanismus der Isocyanacrylsäureester-Bildung

Die Reaktion von Isocyanessigsäureäthylester (1a) mit N.N-Dimethylformamid-diäthylacetal (15a) sollte folgenden Verlauf nehmen (Gleichung 10):



Wie H. Meerwein und Mitarbeiter[29] aus Leitfähigkeitsmessungen schließen, ist das Dimethylformamid-diäthylacetal in geringem Ausmaß ionisiert und liegt teilweise als Dimethylamino-äthoxy-carbenium-äthylat (23) vor. Die so in geringer Gleichgewichtskonzentration vorhandenen Äthylationen anionisieren den Ester 1a zum Anion 2a, welches sich mit dem Dimethylamino-äthoxy-carbenium-ion (24) zum Addukt 25 verbindet. Dieses bildet dann durch Abspaltung von Äthanol das Vinylisocyanid 21a. Die Umsetzungen anderer genügend acider Isocyanide sollten analog verlaufen.

15a reagiert mit CH-aciden Verbindungen einheitlich unter Abspaltung von zwei Molekülen Äthanol zur Dimethylamino-methylenverbindung 17 (R = H), während bei Umsetzungen mit Tetramethylharnstoff-diäthylacetal 26



26

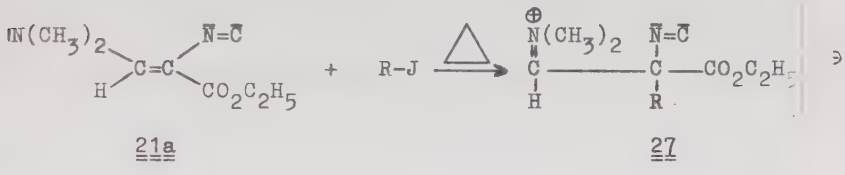
auch Dimethylamin eliminiert werden kann, wobei sich uneinheitliche Produkte bilden (vgl. lit. cit. 29). Die Isocyanacrylsäureester 21b+c sollten ebenfalls entsprechend Gleichung (10) gebildet werden. Der einzige Unterschied besteht lediglich darin, daß hier die Reaktanden als Salze eingesetzt werden.

5. Abwandlungen des (Z)-3-Dimethylamino-2-isocyanacrylsäureäthylesters (21a)

Die Isocyanide 21a-c enthalten mehrere funktionelle Gruppen, die in mannigfaltiger Weise abgewandelt werden können. Die im folgenden zu beschreibenden Abwandlungsreaktionen wurden mit dem am besten zugänglichen Isocyanid 21a durchgeführt.

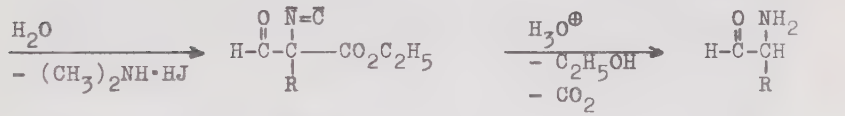
a. Umsetzung mit Alkyljodiden

β-Dialkylamino-acrylsäureester werden von Alkyljodiden in α-Stellung alkyliert[33]. Übertragen auf den 3-Dimethylamino-2-isocyan-acrylsäureester (21a) sollte man über die Immonium-Verbindung 27 durch Verseifung zu den Isocyaniden 28 bzw. einer homologen Reihe von α-Aminoaldehyden 29 gelangen (Gleichung 11):



21a 27

(11)



28

28a: R = CH_3

Das Vinylisocyanid 21a wurde analog zur Methylierung von β-Diäthylaminocrotonsäureäthylester[34] mit einem vierfachen Überschuß Methyljodid 7 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des überschüssigen Methyljodids wurde der Rückstand noch 30 Min. mit Wasser bei ca. 95° erwärmt.

---

33) Darstellung und Reaktionen von Enaminen: J. Szmuszkowicz, Advances org. Chem. 4, 1-113 (1963).

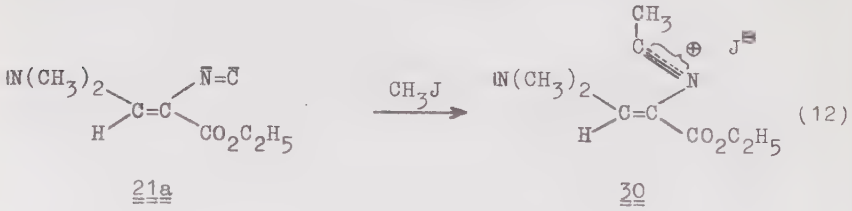
34) R. Robinson, J. Chem. Soc. (London) 109, 1038 (1916).

Nach Aufarbeitung isolierte man aber statt des erwarteten Isocyanids 28a in 10 % Ausbeute eine Substanz vom Fp. 142-143° (aus Cyclohexan), der man aufgrund ihrer NMR- und IR-Spektren (keine Isocyanidbande im IR-Spektrum) sowie der CH-Analyse die Struktur eines 2,3-Dimethyl-imidazol-5-carbonsäuremethylesters 32 zuteilen mußte.

Im NMR-Spektrum erscheint das Signal des C-4 Protons des Imidazolrings bei τ= 3,03 ppm. Die Protonen der 2- und 3-ständigen Methylgruppen absorbieren bei τ= 6,55 bzw. 6,83 ppm, die Estermethylprotonen bei τ= 7,82 ppm. Alle Signale haben Singulett-Struktur.

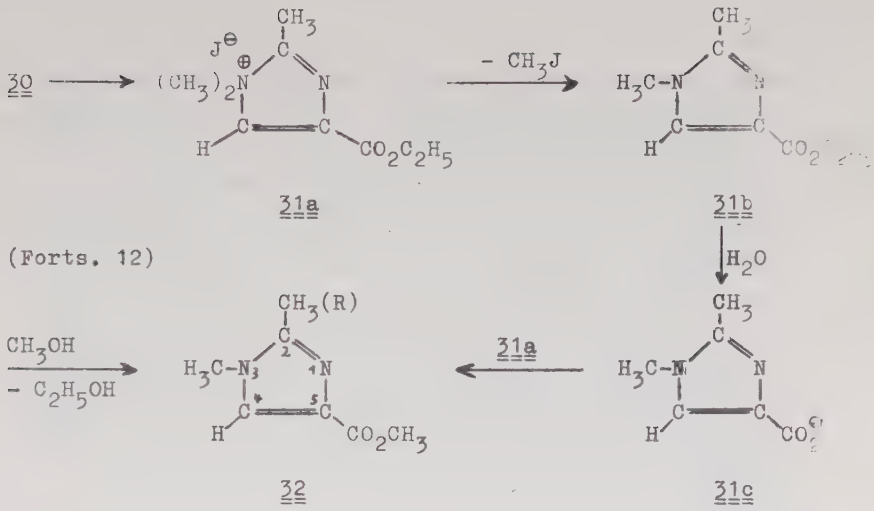
Im IR-Spektrum (KBr-Preßling) findet man die Estercarbonylschwingung bei 1730 cm^{-1} und die den C=C bzw. C=N-Valenzschwingungen zuzuordnenden Absorptionsbanden bei 1630 bzw. 1600 cm^{-1}.

Die Bildung des Imidazols kann man sich folgendermaßen erklären (Gleichung 12):



21a 30 (12)

→ Forts. S. 23



(Forts. 12)

Wahrscheinlich erfolgt statt der gewünschten Alkylierung in 2-Stellung der Angriff des Methyljodids am Isocyanid-Kohlenstoffatom[35] zum Nitriliumsalz 30, welches zum quarternären Imidazoliumsalz 31a cyclisiert. 31a wird beim Erhitzen entweder von Jodid oder anderen Nucleophilen zum Imidazol 31b desmethyliert. Auf diesem Wege ist auch die "Umesterung" zum Methylester 32 erklärlich: 31b verseift teilweise beim Erwärmen mit Wasser, und das Carboxylat 31c übernimmt eine Methylgruppe von unumgesetzten 31a.

---

35) Auch andere elektrophile Halogenide gehen mit der Isocyangruppe α-Additionen ein z.B.
Carbonsäurechloride: I. Ugi u. U. Fetzer, Chem. Ber. 94, 1116 (1961)
oder
N.N-Dialkylsäureamidchloride $R-\overset{\oplus}{\underset{Cl}{C}}-NR_2^1\ Cl^{\ominus}$:
Y. Ito, M. Okano u. R. Oda, Tetrahedron 22, 447 (1

Die Imidazol-Bildung kann als Hinweis für das Vorliegen des Z-Isomeren von 21a dienen: Da die C=C-Doppelbindung während der Reaktion (vgl. Gleichung 12) erhalten bleibt, ist die Cyclisierung nur möglich, wenn die Dimethylamino- und die Isocyangruppe zueinander cis stehen. Allerdings ist dieses Argument nur dann stichhaltig, wenn 21a konfigurationsstabil ist und dieses unter den obigen Reaktionsbedingungen mit dem thermodynamisch instabileren E-Isomeren nachgewiesen wäre. Andere Arbeiten[32] über ähnliche Verbindungen zeigen jedoch das Gegenteil.
Vielleicht kann man auf die oben skizzierte Weise aus 21a durch Benutzung anderer Alkyljodide zu weiteren 2-alkylsubstituierten Imidazolen 32 gelangen.

b. Versuche zur Umsetzung mit Nucleophilen

An die aktivierte Doppelbindung des Isocyanacrylsäureesters 21a sollten sich wie bei anderen α,β-ungesättigten Carbonylverbindungen Nucleophile addieren lassen. Allerdings ist zu erwarten, daß die durch elektronische Effekte (s. S. 18) stabilisierte Doppelbindung nur geringe Michael-Aktivität zeigt.
Zur Durchführung dieser Reaktionen wurde das in Tetrahydrofuran gelöste Vinylisocyanid mit äquimolaren Mengen verschiedener Nucleophile umgesetzt.

Keine Reaktion erfolgte - auch nicht beim 5-stündigen Erwärmen auf 50° - mit Benzylmercaptan und Benzylamin. Auch in Gegenwart von Triäthylamin bzw. Kupfer(I)-oxid als Katalysator addierte sich Benzylmercaptan weder an die C=C-Doppelbindung noch an die Isocyanidgruppe[13)-17)]. Ebenso erfolgte keine Reaktion mit Benzylcyanid in Natriumäthylat/Äthanol. Ferner ließ sich trockenes Ammoniakgas - auch mit Kupfer(I)-oxid als Katalysator - nicht an das in Tetrahydrofuran gelöste Isocyanid addieren. Bei den Versuchen war im IR-Spektrum des Reaktionsgemisches kein gesättigtes Isocyanid (~2150 cm^{-1}) nachweisbar, und das Vinylisocyanid 21a wurde in allen Fällen unumgesetzt zurückgewonnen.

Wahrscheinlich wird die durch die Ester- bzw. Isocyanidgruppe hervorgerufene Reaktivität (Positivität) des β-Kohlenstoffatoms des Vinylisocyanids durch den +M-Effekt der Dimethylaminogruppe wieder soweit herabgesetzt, daß ein nucleophiler Angriff in dieser Position nicht gelingt. Dieser Effekt sollte bei 21b und 21c, bei denen sich eine weitere Gruppe mit +M-Effekt in der β-Position befindet, noch stärker ausgeprägt sein.

Andererseits ist in 21a der +M-Effekt der Dimethylaminogruppe wiederum nicht so stark, um die α-Position für eine Alkylierung genügend zu aktivieren. Dabei ist aber zu beachten, daß der Angriff des Alkyljodids an der Isocyangruppe auch schneller als die Alkylierung in α-Position erfolgen kann.

Eine genügend starke Aktivierung der α-Position sollte dagegen bei 21b und 21c gegeben sein. Dies wurde jedoch bisher nicht geprüft.
Ein weiterer Grund für das Nichteintreten der Michael-Addition wird die sterische Hinderung der β-Position durch die sperrige Dimethylgruppe in 21a sein.

c. Umsetzung mit Schwefelwasserstoff
Durch 5-stündiges Einleiten von Schwefelwasserstoff[36] im die Lösung von 21a und Triäthylamin in absolutem Tetrahydrofuran bei 40° erhielt man in 64 % Ausbeute den Thiazol-4-carbonsäureäthylester (35) vom Fp. 46-47° (aus Petroläther).
Die Struktur von 35 wurde durch NMR- und IR-Spektren sowie durch CH-Analyse gesichert.

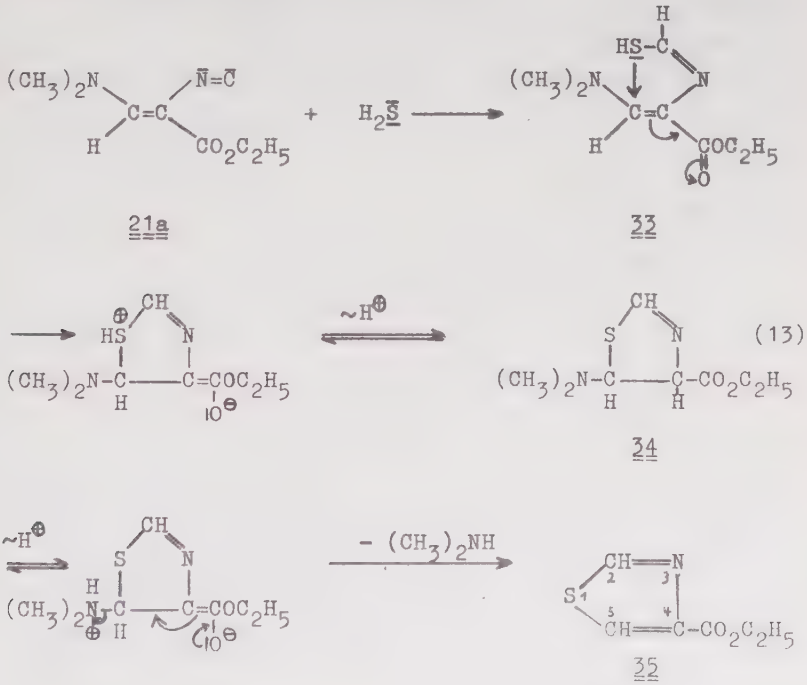
---

36) Aus α-Isocyanacrylsäureestern und Schwefelwasserstoff sind in Gegenwart von Triäthylamin Thiazolin-4-carbonsäureester zugänglich, die durch Cyclisierung der durch Michael-Addition des Schwefelwasserstoffs an die C=C-Doppelbindung intermediär gebildeten β-Isocyanthiole entstehen. Damit konkurriert der Angriff des Schwefelwasserstoffs an der Isocyangruppe, der bei Acrylsäureestern mit stabilisierter C=C-Doppelbindung zur Hauptreaktion wird und zu Vinylthioformamiden führt.
U. Schöllkopf, D. Hoppe u. R. Harms, unveröffentlicht.

Im NMR-Spektrum erscheinen die Signale der C-2 bzw. C-5 Protonen des Thiazolrings infolge gegenseitiger Kopplung ($J_{2,5}$ = 2 Hz) bei τ = 1,22 bzw. 1,87 ppm als Dubletts. Die Methylen- bzw. die Methylprotonen der Äthoxycarbonylgruppe ergeben ein Quartett bzw. Triplett bei τ = 5,69 bzw. 8,63 ppm (J = 7 Hz).

Im IR-Spektrum (keine Isocyanbande vorhanden) erscheinen die Valenzschwingungen der Thiazolringprotonen bei 3080 cm^{-1}. Die Estercarbonylschwingung findet man bei 1700 cm^{-1}.

Für die Bildung des Thiazols 35 wird folgender Mechanismus vorgeschlagen (Gleichung 13):



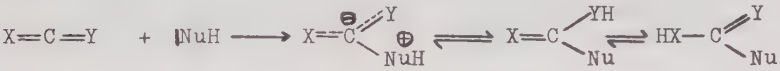
(13)

Zunächst erfolgt α-Addition des Schwefelwasserstoffs an die Isocyanidgruppe zum Thioformamid 33. Dieses cyclisiert durch intramolekulare Michael-Addition zum Aminothiazolin 34, das Dimethylamin zum Thiazol 35 eliminiert.

Der primäre Angriff des Schwefelwasserstoffs an der Isocyangruppe wird wahrscheinlich, weil während der Reaktion (im Einklang mit Abschn. C.5.b. und lit. cit. 23 S. 45) im IR-Spektrum keine gesättigte Isocyanidbande erscheint. Die intramolekulare Michael-Addition (33 ⟶ 34) und die Abspaltung von Dimethylamin sind wohl deshalb begünstigt, weil sich auf diese Weise der aromatische Thiazolring bilden kann.

D. Umsetzung von α-lithiierten Isocyaniden mit Heterocumulenen

Heterocumulene 36[37] (z. B. Schwefelkohlenstoff, Isocyanate, Isothiocyanate, Ketene) addieren Nucleophile 37 (z. B. Alkohole, Amine, Wasser) unter Bildung von Carboxylderivaten 38 (Gleichung 14):



(14)

36 37 38

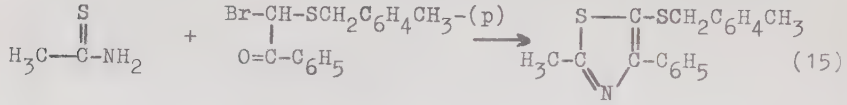
Es wurde daher untersucht, ob Heterocumulene (z. B. Schwefelkohlenstoff, Isothiocyanate) analog Gleichung (14) auch α-metallierte (lithiierte) Isocyanide 2 als Nucleophile addieren.

---

37) Reaktionen von Isocyanaten:
J. H. Saunders u. R. J. Slocombe, Chem. Rev. 43,203-218(1948)
Reaktionen von Ketenen:
R. N. Lacey, Advances org. Chem. 2, 213 - 263 (1960).

1. Umsetzung von α-lithiierten Isocyaniden mit Schwefelkohlenstoff unter Bildung von 5-Alkylmercaptothiazolen[38]

5-Alkylmercaptothiazole[39] waren bisher auf direktem Wege nur durch Hantzsch-Synthese zugänglich (Gleichung 15):



(15)

Sie sind als Thiazolderivate von Interesse, weil sie sich vielseitig verwenden lassen. So leiten sich von Thiazolen Schwefel[40]- bzw. Cyanin[41]-Farbstoffe ab, die als Sensibilisatoren in der lichtempfindlichen Schicht von Farbfilmen dienen. Ein natürliches Thiazolderivat ist das Vitamin B_1.

---

38) Thiazole und Benzothiazole:
   a) J. A. Sprague u. A. H. Land in R. C. Elderfield "Heterocyclic Compounds" Bd.5,484ff,Wiley,New York 1957.
   b) Darstellung von Thiazolen:
   R. H. Wiley, D. E. England u. L. C. Behr, Org. Reactions 6, 367 ff (1951).
   c) Weitere Literatur über Thiazole:
   A. R. Katritzky u. S. M. Weeds, Advances in Heterocyclic Chemistry 7,253ff,Acad.Press,New York 1966.

39) E. B. Knott, J. Chem. Soc. 1952, 4099.

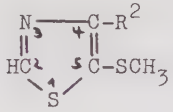
40) W. N. Jones, Jr., Chem. Rev. 36, 291 - 313 (1945).

41) F. M. Hamer, Quart. Rev. 4, 327 - 355 (1950).
K. Krainrath, Angew. Chem. 60, 36 (1948).

a. Darstellung der Mercaptothiazole

Versetzt man Isocyanbenzyllithium (2c) und Li-Isocyanessigsäureäthylester (2a) bei -60° in Tetrahydrofuran unter Stickstoff mit äquimolaren Mengen Schwefelkohlenstoff, rührt 10 Min., fügt äquimolare Mengen Methyljodid hinzu und kocht anschließend das Reaktionsgemisch 1/2 Stunde unter Rückfluß, so isoliert man in guten bis mäßigen Ausbeuten die 5-Methylmercaptothiazole 42 (s. Tab. 2).

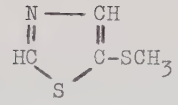
Tab. 2: Dargestellte 5-Methylmercaptothiazole



42

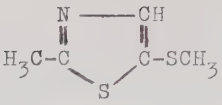
42	R^2	Ausb. (%)
a	C_6H_5	24
b	$CO_2C_2H_5$	49

Führt man die obige Umsetzung mit Isocyanmethyllithium (2b) durch, so erhält man kein einheitliches Produkt:
Nach dem NMR-Spektrum (s. Tab. 3) scheinen sowohl das monomethylierte 42c (Kp.~40°/0,1) als auch das zusätzlich in 2-Stellung methylierte 42d (Kp.~80/0,1) vorhanden zu sein:



42c

und



42d

Tab. 3: ^{1}H-NMR-Spektren der Thiazole 42c+d (100 MHz, τ, in CCl_4)

42	S-CH=N	SCH_3	N-CH=C	C-CH_3
c	1,32(s)	7,61(s)	2,35(s)	-
d	-	7,64(s)	2,62(s)	7,41(s)

Bei Verwendung von Benzylchlorid als Alkylierungsmittel erhält man dagegen mit 2b nur 5-Benzylmercaptothiazol (42e) vom Kp. 120°/0,001 (s. Gleichung 16).

Die Ausbeuten der genannten Produkte liegen bei 10 %. 42c-e konnten durch Destillation nicht rein erhalten werden. Wahrscheinlich kann man sie säulenchromatographisch reinigen.

Die unbefriedigenden Ausbeuten sind bei 42c und 42d wohl auf die geringe Tautomerisierungstendenz (vgl. Gleichung 16) von 40 (R^2 = H) zu 41 sowie die dadurch begünstigte Mehrfachalkylierung zurückzuführen. Bei 42e tritt während der Destillation (Badtemp. ca. 180°) Zersetzung ein.

b. Strukturermittlung der Mercaptothiazole

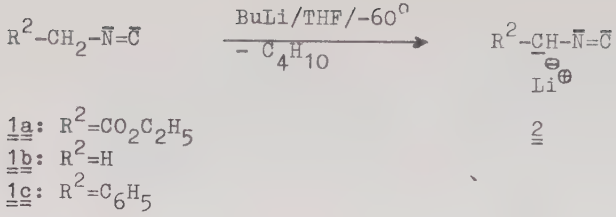
Die 5-Mercaptothiazole 42 wurden durch NMR- und IR-Spektren, sowie im Falle von 42a und 42b durch CH-Analyse charakterisiert.

In den NMR-Spektren (vgl. Experiment. Teil) von 42a,b,e erscheint das Signal des C-2 Protons des Thiazolrings bei τ = 1,18 - 1,46 ppm als Singulett. Das C-4 Proton von 42e absorbiert bei τ = 2,48 (s) ppm. Die Protonen der Methylmercaptogruppen von 42a bzw. 42b treten bei τ = 7,78 (s) bzw. 7,36 (s) ppm in Resonanz. Die Protonen der Benzylgruppe von 42e erscheinen bei τ 2,88 (m, $C_6\underline{H}_5$) bzw. 6,16 (s, $-C\underline{H}_2-$) ppm.

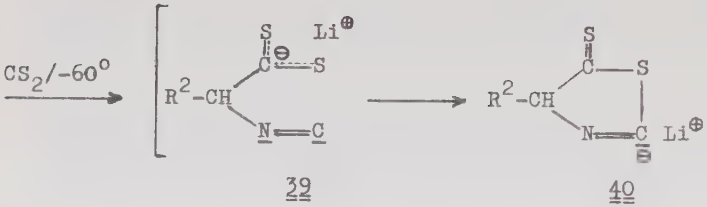
In den IR-Spektren (vgl. Experiment. Teil) findet man die Valenzschwingungsbanden der Thiazolringprotonen bei 3090 - 3070 cm^{-1}. Sie haben mittlere bis schwache Intensität.

c. Mechanismus der Thiazol-Bildung

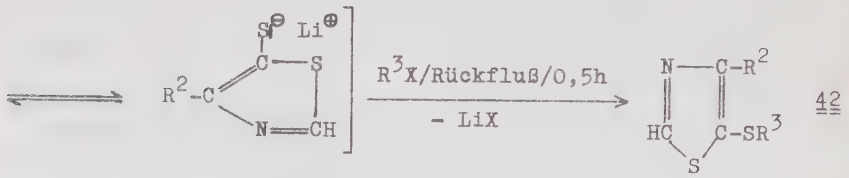
Für die Bildung der Thiazole 42 darf man folgenden Verlauf annehmen (Gleichung 16):



1a: $R^2=CO_2C_2H_5$
1b: $R^2=H$
1c: $R^2=C_6H_5$



(16)



41

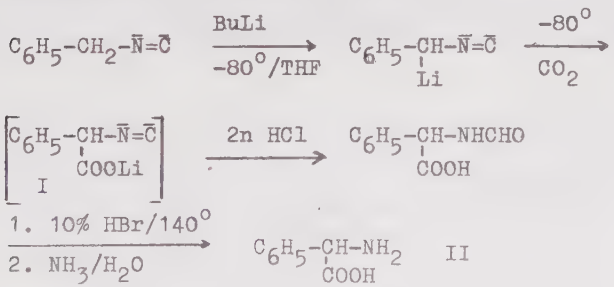
42a-d: $R^3=CH_3$
42e: $R^2=H$, $R^3=CH_2C_6H_5$

Das α-lithiierte Isocyanid 2 addiert sich aufgrund seines nucleophilen Charakters an die polare Doppelbindung des Schwefelkohlenstoffs zum Anion 39, welches über das Isocyanid-Kohlenstoffatom[13)-17)] zum Thiazolin-5-thionanion 40 cyclisiert (vgl. Einleitung). 40 tautomerisiert zum stabileren Thiolation 41, welches durch S-Alkylierung mit Alkylhalogenid die 5-Alkylmercaptothiazole 42 ergibt.

Das Thiolation 41 sollte man eigentlich mit äquimolaren Mengen Eisessig (vgl. Abschn. D.2.a.) abfangen können. Entsprechende Versuche mit 2b und Schwefelkohlenstoff führten jedoch zu Rohprodukten, die sich nicht reinigen ließen. Wahrscheinlich sind auch bei diesen Versuchen durch Cyclisierung Thiazole entstanden, da in den IR-Spektren der Rohprodukte die Isocyanidbande bei ~2150 cm^{-1} fehlte und die für Thiazole typische C-2-H-Schwingungsbande bei 3080 cm^{-1} erschienen war. Darauf weisen auch die IR- und NMR-Spektren eines entsprechend mit 2c erhaltenen Feststoffs vom Fp. 178 - 180° (aus Benzol/Petroläther) hin. Die genaue Struktur läßt sich aus den Spektren jedoch nicht ermitteln. α- Isocyan-dithiocarbonsäuremethylester[42] (CS_2CH_3 für $CS_2^{\ominus}$ in 39) konnten nicht nachgewiesen werden.

---

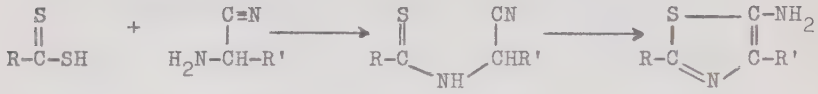
42) Dagegen erhielt eine holländische Forschergruppe durch Carboxylierung von Isocyanbenzyllithium über die intermediäre offenkettige α-Isocyanphenylessigsäure I durch saure, wässrige Verseifung in 75 - 80 % Gesamtausbeute α-Phenylglycin II:



Allerdings ist nicht geklärt, ob II durch saure Verseifung von I oder eines evtl. daraus entstandenen Oxazolin-5-ons gebildet wird.
W.Vaalburg, J.Strating, M.G.Woldring, [illegible] H.Wynberg, Synth. Communications 2 (6), 423 - 425 (1972).

2. Umsetzung von Isocyanmethyl- und Isocyanbenzyllithium mit Isothiocyanaten (Senfölen) unter Bildung von 5-Alkyl- bzw. 5-Arylaminothiazolen[38)]

Durch Ringschlußmethoden[43)] waren bisher nur am Aminostickstoffatom unsubstituierte 5-Aminothiazole zugänglich (Gleichung 17):



R=H,$C_6H_5CH_2$ R'=H,C_6H_5, $CO_2C_2H_5$,$CONH_2$ (17)

5-Aminothiazole (als Analoga der o- oder p-Nitraniline) sind vielseitig abwandelbar[38a)]: So lassen sie sich diazotieren sowie acylieren und setzen sich mit Aldehyden und Ketonen zu Schiffschen Basen um. Die Derivate der Aminothiazole (insbesondere die Sulfathiazole) haben als Chemotherapeutika[44)] Bedeutung, da sie antibakteriell (z. B. gegen TBC-Bazillen) wirksam sind.

---

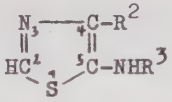
43) Synthesen von 5-Aminothiazolen:
a) I. Heilbron, J. Chem. Soc. 1949, 2099.
b) A. H. Cook, I. Heilbron u. A. L. Levy, J. Chem. Soc. 1947,1594,1598.
A. H. Cook u. S. F. Cox, ebenda 1949, 2337.
A. H. Cook et al., ebenda 1949,1440.

44) R. Behnisch, F. Mietzsch u. H. Schmidt, Angew. Chem. 60, 113 (1948).

a. Darstellung der Aminothiazole

Versetzt man Isocyanmethyllithium und Isocyanbenzyllithium bei -70° in Tetrahydrofuran unter Stickstoff mit äquimolaren Mengen Phenyl- oder Methylisothiocyanat, so erhält man nach Neutralisation mit äquimolaren Mengen Eisessig in befriedigenden bis mäßigen Ausbeuten die 5-Aryl (s. Tab. 4)- bzw. Alkylaminothiazole 46.

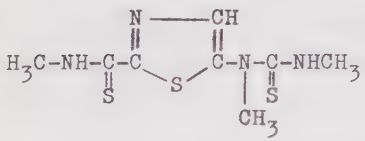
Tab. 4: Dargestellte 5-Aminothiazole



46

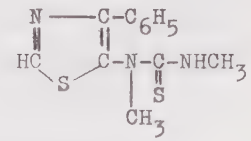
46	R^2	R^3	Ausb. (%)
a	H	C_6H_5	31
b	C_6H_5	C_6H_5	44

Methylsenföl reagiert unter diesen Bedingungen erst bei Raumtemperatur und ergibt mit 2b bzw. 2c in 24 % bzw. 11 % Ausbeute die höher substituierten Aminothiazole 46c bzw. 46d:



46c

bzw.



46d

Die Bildung dieser mehrfach thiocarbamoylierten Produkte ist wohl einer der Gründe für die mäßigen Ausbeuten.

b. Strukturermittlung der Aminothiazole

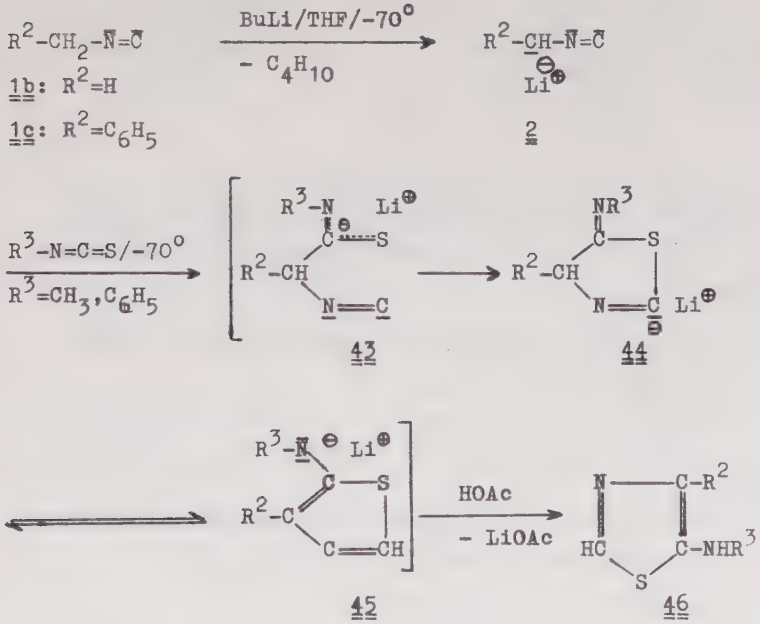
Die 5-Aminothiazole 46a-d wurden durch NMR- und IR-Spektren sowie durch CH-Analysen charakterisiert.

In den IR-Spektren (vgl. Experiment. Teil) erscheinen die Valenzschwingungsbanden der Thiazolringprotonen bei 3100 - 3070 cm^{-1}, sowie die NH-Banden bei 3330 - 3180 cm^{-1}.

In den NMR-Spektren von 46a,b,d (vgl. Experiment. Teil) findet man die Signale der C-2 Protonen des Thiazolrings bei τ = 1,24 - 1,65 (s) ppm. Das Spektrum von 46c weist wegen Substitution in 2-Stellung kein derartiges Signal auf. Die C-4 Protonen von 46a bzw. 46c absorbieren bei τ = 2,55 bzw. 1.35 (s) ppm. Die NH-Protonen erscheinen bei τ = 3,82 - 4,48 (s) ppm. Im Spektrum von 46c findet man noch ein zusätzliches NH-Signal bei τ = 0,64 (s) ppm. Die NH-Signale werden beim Ausschütteln mit D_2O schwächer oder verschwinden. Die Methylprotonen der N-Methyl-thiocarboxamidgruppe von 46c absorbieren bei τ = 6,74 bzw. 6,93 ppm und haben Dublett-Struktur. Die entsprechenden Protonen von 46d ergeben ebenfalls ein Dublett bei τ = 6,94 ppm. Diese Signale vereinfachen sich beim Ausschütteln mit D_2O zum Singulett.

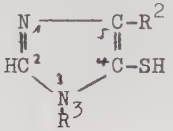
c. Mechanismus der Thiazol-Bildung

Für die Bildung der Aminothiazole 46 darf man einen der Gleichung (16) analogen Mechanismus annehmen (Gleichung 18):



Das lithiierte Isocyanid 2 addiert sich an das Kohlenstoffatom des Isothiocyanats zum Addukt 43, welches über das Schwefelatom zum Thiazolin-Anion 44 cyclisiert. 44 tautomerisiert zum stabileren Anion 45, welches durch Protonierung die Aminothiazole 46 ergibt. Die mehrfach thiocarbamoylierten Produkte 46c und 46d entstehen durch Reaktion von 44 bzw. 45 mit weiteren Senfölmolekülen.

Das Anion 43 hätte auch über das Stickstoffatom der Isothiocyanatgruppierung unter Bildung von 4-Mercaptoimidazolen 47 cyclisieren können:



47

R^2 = H, C_6H_5

R^3 = CH_3, C_6H_5

Derartige Produkte wurden aber nicht isoliert. Offenbar ist die Cyclisierung über das Schwefelatom energetisch günstiger.

Die 43 entsprechenden offenkettigen Produkte konnten nicht nachgewiesen werden.

3. Umsetzung von Li-Isocyanessigsäureäthylester mit Senfölen unter Bildung von 5-Äthoxy-oxazolen[45)]

a. Durchführung der Versuche

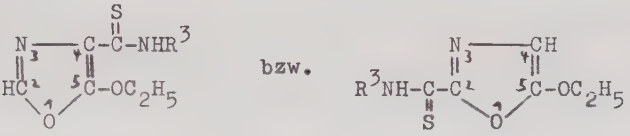
Setzt man Li-Isocyanessigsäureäthylester (2c) unter den gleichen Bedingungen wie unter D.2.a. beschrieben mit Methyl- bzw. Phenylisothiocyanat um und neutralisiert das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur mit äquimolaren Mengen Eisessig, so erhält man nicht die den Verbindungen 46 entsprechenden 5-Amino-thiazol-4-carbonsäureäthylester,

---

zole und ihre Derivate:
W. Cornforth in R. C. Elderfield "Heterocyclic Compounds" Bd.5, 298 ff, Wiley, New York 1957.

sondern die 2- oder 4-substituierten Oxazole 52 (s. Tab. 5):

Tab. 5: Dargestellte 5-Äthoxyoxazol-thiocarboxamide



52

52	R^3	Ausb. (%)
a	CH_3	30
b	C_6H_5	26

Die geringen Ausbeuten sind zum Teil auf intermolekulare Selbstkondensationen[23] von 2a unter den o.a. Versuchsbedingungen zurückzuführen.

b. Strukturermittlung der Oxazole

Die Oxazolstruktur von 52a bzw. 52b wurde durch NMR- und IR-Spektren sowie durch CH-Analysen gesichert. Aus den Spektren kann jedoch nicht geschlossen werden, ob die 2- oder 4-thiocarbamoylierten Oxazole vorliegen.

In den IR-Spektren (vgl. Experiment. Teil) erscheinen die NH-Schwingungsbanden bei 3370 bzw. 3230 cm^{-1} und die Valenzschwingungen der C-2 oder C-4 Protonen des Oxazolrings bei 3110 bzw. 3130 cm^{-1}. Die Thioamid-II-Banden findet man bei 1540 cm^{-1}. Im Absorptionsbereich der Thioamid-I-Schwingungen (1300 - 1100 cm^{-1}) erscheinen mehrere starke Banden, so daß eine eindeutige Zuordnung nicht möglich ist. Die Estercarbonylschwingungsbande bei 1730 cm^{-1} fehlt, wodurch auf Oxazolbildung (vgl. die Gleichungen 19, 20) geschlossen wurde. Aus den NMR-Spektren (s. Tab. 6) geht hervor, daß jeweils nur eines der beiden möglichen 2- oder 4-Isomeren (vgl. die Gleichungen 19, 20) vorhanden ist. Vielleicht kann man die genaue Struktur durch Röntgenstrukturanalyse bestimmen, da beide Oxazole kristalline Festkörper sind.

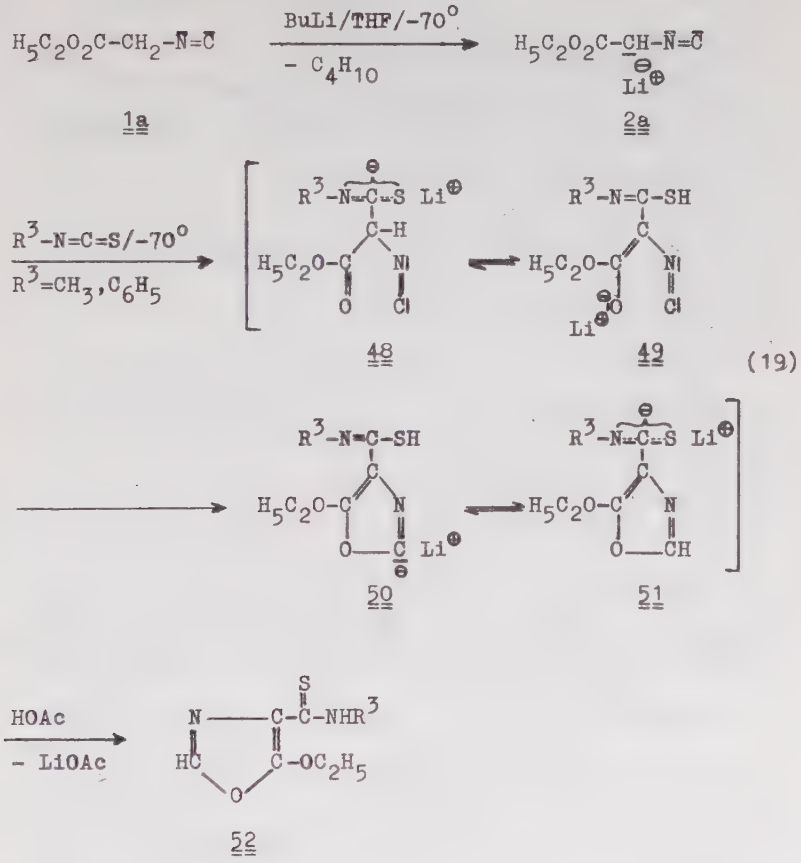
Tab. 6: ^{1}H-NMR-Spektren der Oxazole 52 (100 MHz, τ)

52	Solvens	C-2-H oder C-4-H	NH	R^3	O-CH_2-CH_3
a	$CDCl_3$	2,22(s)	2,73(s)[a]	7,01 (d, J=6Hz)[b]	5,67 bzw. 8,64 (q bzw. t, J=7Hz)
b	CCl_4	2,73(m)	0,57(s)[a]	2,73(m)	5,42 bzw. 8,64 (q bzw. t, J=7Hz)

a) Verschwindet beim Schütteln mit D_2O
b) Vereinfacht sich nach D_2O-Austausch zum Singulett

c. Zur Bildung der Oxazole

Die Bildung der 4-substituierten Oxazole läßt sich folgendermaßen erklären (Gleichung 19):

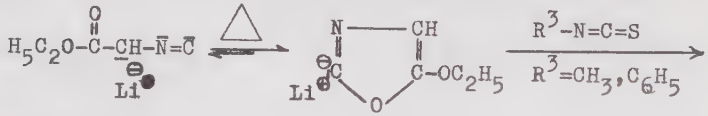


(19)

Zunächst addiert sich der lithiierte Ester 2a an das Isothiocyanat zum Anion 48, welches zum Anion 49 tautomerisiert. 49 cyclisiert über das negativierte Sauerstoffatom zum Oxazol-Anion 50[13)-17)]. 50 tautomerisiert zum stabileren 51, das nach Protonierung die 4-substituierten Oxazole 52 ergibt.

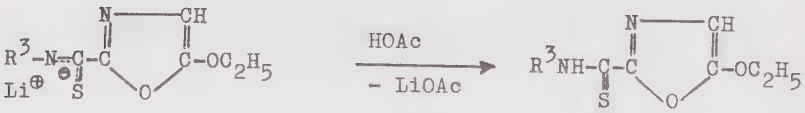
Merkwürdigerweise erfolgt hier die Cyclisierung nicht wie im Abschn. D.2.c. über das negativierte Schwefelatom unter Bildung eines Thiazolrings.

Plausibler ist folgender Mechanismus, der auf das mögliche Vorhandensein von 2-substituierten Oxazolen hinweist (Gleichung 20):



2a 53

(20)



54 52

Durch intramolekulare Selbstkondensation (vgl. lit. cit. 23 S. 30 ff) entsteht aus 2a das Oxazol-2-anion 53, welches sich bei höherer Temperatur an das Senföl zum Anion 54 addiert. Nach Protonierung von 54 erhält man die 2-substituierten Oxazole 52.

4. Versuche zur Umsetzung von α-metalliertem Benzylisocyanid mit Isocyanaten

Unter den gleichen Bedingungen wie in Abschn. D.2.a. wurde Isocyanbenzyllithium mit äquimolaren Mengen Phenylisocyanat C_6H_5-N=C=O umgesetzt.

Dabei sollte analog Gleichung (18) durch Ringschluß über das Sauerstoffatom das 46b entsprechende 5-Aminooxazol (O für S in 46b) bzw. durch Ringschluß über das Stickstoffatom das 47 entsprechende 4-Hydroxyimidazol (R^2= R^3= C_6H_5; OH für SH in 47) zugänglich sein.

Nach Aufarbeitung wurde jedoch der größte Teil des eingesetzten Isocyanids unumgesetzt zurückerhalten. Aus dem dabei hinterbleibenden Rückstand konnte nach Lösen in Benzol durch Petroläther ~1 g eines gelbbraunen Feststoffs vom Fp. 62-66° ausgefällt werden, dessen IR-Spektrum (KBr-Preßling) keine Isocyanidbande besaß und daher auf ein Cyclisierungsprodukt deutete. Da sich der Feststoff nicht weiter durch Umkristallisation oder Chromatographie reinigen ließ, war sein NMR-Spektrum nicht eindeutig auswertbar. Jedoch wies es ebenfalls auf die Bildung eines Cyclisierungsproduktes hin, da nur Signale bei τ-Werten unter 4 ppm vorhanden waren.

Die Umsetzung von Isocyanbenzyllithium mit äquimolaren Mengen α-Naphthylisocyanat unter den obigen Bedingungen ergab auch kein besser zu reinigendes Produkt.

Bei dem Versuch, mit Kalium-tert.-butanolat metalliertes Benzylisocyanid mit Phenylisocyanat bei -70° umzusetzen, wurde lediglich das Phenylurethan des Tertiärbutanols vom Fp. 130° (aus Petroläther) isoliert.

E. Zusammenfassung

Isocyanmethyl- und Isocyanbenzyllithium addieren sich im Sinne einer Michael-Addition an α,β-ungesättigte Nitrile zu substituierten 4-Isocyancarbonsäurenitrilen, die in einigen Fällen zu substituierten 2-Pyrrolinen cyclisieren.

N.N-Dimethylformamid-diäthylacetal reagiert mit Isocyanessigsäureäthylester zu 3-Dimethylamino-2-isocyanacrylsäureäthylester.

Weitere 3.3-dialkylamino- und alkoxy-disubstituierte 2-Isocyanacrylsäureäthylester erhält man durch Umsetzung von K-Isocyanessigsäureäthylester mit resonanzstabilisierten Carbenium-tetrafluoroboraten.

Aus 3-Dimethylamino-2-isocyanacrylsäureäthylester und Schwefelwasserstoff entsteht in Gegenwart von Triäthylamin Thiazol-4-carbonsäureäthylester. Der Primärschritt dieser Reaktion ist eine α-Addition des Schwefelwasserstoffs an die Isocyangruppe. Michael-Additionen von Nucleophilen an die C=C-Doppelbindung konnten in keinem Fall nachgewiesen werden.

α-lithiierte Isocyanide reagieren mit Heterocumulenen. Mit Schwefelkohlenstoff erhält man 5-Alkylmercaptothiazole, mit Isothiocyanaten 5-Alkylamino-thiazole bzw. 5-Äthoxy-oxazol-thiocarboxamide.

E X P E R I M E N T E L L E R T E I L

A. Allgemeines

Isocyanessigsäureäthylester (ICE) und Methylisocyanid wurden nach der Phosgenmethode[46] und Benzylisocyanid nach der Triphenylphosphinmethode[47] gewonnen. Butyllithium stellte man nach Lit.48) dar. Kalium-tert.-butanolat wurde von der Dynamit-Nobel-Gesellschaft zur Verfügung gestellt.

Alle Ausgangsstoffe wurden vor Gebrauch gereinigt, die Lösungsmittel destilliert und - wenn nötig - getrocknet.

Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

IR: Infrarot-Spektralphotometer, Modell IR 8 der Fa. Beckman Instruments, Inc., Fullerton, California.

NMR: "Varian A 60" und "Varian HA 100" der Fa. Varian Associates, Palo Alto, California.

Die chemischen Verschiebungen der NMR-Spektren sind in τ-Werten angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard. Für die NMR-Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

(s) = Singulett, (d) = Dublett, (t) = Triplett, (q) = Quartett, (m) = Multiplett.

---

46) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer u. K. Offermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965).

47) R. Appel, R. Kleinstück u. K.-D. Ziehn, Angew. Chem. 83, 143 (1971).

48) J. A. Beel, J. org. Chemistry 24, 2036 (1959).

Die Schmelzpunkte wurden mit einem "Schmelzpunkt-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli" der Fa. W. Büchi, Flawil, Schweiz ermittelt; Schmelz- und Siedepunkte blieben unkorrigiert.
Die Analysen führte das Mikroanalytische Laboratorium des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Göttingen aus.

B. Cyanäthylierungsprodukte 7 bzw. 11
Allgemeine Arbeitsvorschrift:
Zur Lösung von 2,4 g (60 mmol) Methylisocyanid in 25 ml abs. THF tropfte man unter Rühren in ca. 15 Min. 60 mmol Butyllithium (ca. 30 ml einer ca. 2N Lösung in n-Pentan), wobei man die Temp. durch Kühlen mit Aceton/Trockeneis zwischen -60° und -70° hielt. Zu der Suspension von Isocyanmethyllithium fügte man in 1 Std. 40 mmol Acrylnitril in 50 ml abs. THF, wobei man die Temp. auf -70° hielt. Danach rührte man noch 10 Min. bei -70°, fügte 3,6 g (60 mmol) Eisessig hinzu und zog das Solvens am Rotationsverdampfer ab. Man nahm den Rückstand in 50 ml Äther auf, filtrierte vom Feststoff (LiOAc) ab und wusch die Ätherphase dreimal mit je 20 ml Wasser. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde entweder umkristallisiert oder i. Ölvak. destilliert.

1. 4-Isocyan-2,3-diphenyl-butyronitril (7a):
8,2 g (40 mmol) α-Phenylzimtnitril[11]; Umkristallisation ergab 7,5 g (75%) 7a vom Fp. 84 - 87°(aus Methanol:Wasser=1:1).
IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): ν = 2230 (C≡N), 2145 (N≡C).
^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): τ = 2,75(m, $C_6\underline{H}_5$); 5,63 bzw. 6,56 (m, $-CH_2-CH-CH-$)[49)50].
$C_{17}H_{14}N_2$ (246,3) Ber. C 82,90 H 5,73; Gef. C 82,12 H 5,88.

2. 4-Methyl-2-pyrrolin-3-carbonitril (11a):
2,68 g (40 mmol) Crotonnitril in 100 ml THF; Destillation ergab 1,1 g (26%) 11a vom Kp. 72°/0,1.
IR (Film, cm^{-1}): ν = 3360 (NH), 3080 (C-2-H), 2170 (C≡N)[51], 1580 (C=C)[52].
^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): τ = 3,12 (s, C-2-H)[53]; 4,88 (s, N$\underline{H}$)[54]; 6,07 - 7,12 (m, $-C\underline{H}-C\underline{H}_2-$)[49]; 8,84 (d, J = 7 Hz, $-C\underline{H}_3$).
$C_6H_8N_2$ (108,1) Ber. C 66,67 H 7,46; Gef. C 66,51 H 7,32.

---

49) Detailliertere Zuordnung nicht möglich.
50) Aus dem Spektrum kann nicht entnommen werden, ob Diastereomere vorliegen.
51) Stark und am unteren Ende des Absorptionsbereichs wegen Konjugation mit der C=C-Doppelbindung.
52) Stark und am unteren Ende des Absorptionsbereichs wegen Konjugation mit der Nitrilgruppe.
53) Allylkopplung (J ~ 2-3 Hz) mit dem 4-ständigen Proton ist nicht zu erkennen.
54) Verbreitert wegen Quadrupolmoment, wird beim Schütteln mit D_2O schwächer.

C. (Z)-3-Dimethylamino-2-isocyanacrylsäureäthylester (21a):

Arbeitsvorschrift:

Zu 4,52 g (40 mmol) ICE in 10 ml abs. Äthanol tropfte man in 10 Min. unter Rühren 5,88 g (40 mmol) Dimethylformamid-diäthylacetal[29], wobei die Temp. bis auf 35° stieg. Dann wurde bei Raumtemp. solange gerührt, bis im IR-Spektrum des Reaktionsgemisches die Isocyanbande des ICE bei 2130 cm^{-1} verschwunden (Dauer ca. 2 Stdn.) und dafür die ungesättigte Isocyanbande von 21a bei 2090 cm^{-1} erschienen war. Nach Abziehen des Äthanols am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand i. Ölvak. destilliert. Man erhielt 5,2 g (78%) 21a vom Kp. 103°/0,1.

IR (Film, cm^{-1}): ν = 2090 (N≡C)[55], 1680 (C=O)[51], 1625 (C=C)[56].

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): τ = 2,88 (s, H-C=C); 6,77 (s, $-N(CH_3)_2$); 5,91 bzw. 8,75 (q bzw. t, J = 7 Hz, $O-CH_2-CH_3$).

$C_8H_{12}N_2O_2$ (168,2) Ber. C 57,13 H 7,20; Gef. C 56,94 H 7,13.

---

55) Am unteren Ende des Absorptionsbereichs wegen Konjugation mit der C=C-Doppelbindung (vgl. lit. cit. 28).

56) Stark und am unteren Ende des Absorptionsbereichs wegen Konjugation mit der Estercarbonylgruppe.

D. 3.3-Disubstituierte 2-Isocyanacrylsäureäthylester 21b+c

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu der Suspension von 4,5 g (40 mmol) K-tert.-butanolat in 25 ml abs. THF tropfte man in 10 Min. unter Rühren die Lösung von 4,52 g (40 mmol) ICE in 25 ml abs. THF, wobei man die Temp. bei -10° hielt. Zur Suspension von K-ICE fügte man in 5 Min. 40 mmol Fluoroborat (bei 21b ohne Solvens, bei 21c in 10 ml abs. THF) hinzu, wobei die Temp. kaum stieg, ließ 1/2 Std. bei 0° rühren und erwärmte dann 3 Stdn. auf ca. 70°. Man neutralisierte mit wenigen Tropfen Eisessig, zog das Solvens am Rotationsverdampfer ab, nahm den Rückstand in 50 ml Methylenchlorid auf, wusch dreimal mit je 20 ml Wasser, trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat, verjagte das Solvens und destillierte den Rückstand i. Ölvak.

1. 3.3-Bis-dimethylamino-2-isocyanacrylsäureäthylester (21b): 9,3 g (40 mmol) Äthoxy-bis-dimethylamino-carbenium-fluoroborat[29]; Destillation ergab 3,1 g (37%) 21b vom Kp. 135 - $138^{\circ}/0{,}1$, welches in der Vorlage erstarrte. Umkristallisation ergab 2,5 g (26%) 21b vom Fp. 75 - 76° (aus Cyclohexan oder Petroläther).

IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): γ= 2090 (N≡C)[55], 1670 (C=O)[51] 1530 (C=C)[56].

^{1}H-NMR (100 MHz, CCl_4): τ = 7,05 bzw. 7,16 (s, $-N(C\underline{H}_3)_2$); 5,94 bzw. 8,74 (q bzw. t, J = 7 Hz, $O-C\underline{H}_2-C\underline{H}_3$).

$C_{10}H_{17}N_3O_2$ (211,3) Ber. C 56,85 H 8,11; Gef. C 56,81 H 8,11.

2. (E)-3-Äthoxy-3-dimethylamino-2-isocyan-acrylsäure-äthylester (21c):

9,31 g (40 mmol) Diäthoxy-dimethylamino-carbenium-fluoroborat[29] in 10 ml abs. THF; Destillation ergab 1,1 g (14%) 21c vom Kp. 114°/0,1.

IR (Film, cm^{-1}): ν = 2090 (N≡C)[55], 1680 (C=O)[51], 1570 (C=C)[56].

^{1}H-NMR (100 MHz, CCl_4): τ = 5,72 bzw. 5,90 (q, J = 7 Hz, $-C\underline{H}_2-CH_3$)[49]; 7,0 (s, $-N(C\underline{H}_3)_2$); 8,6 bzw. 8,72 (t, J = 7 Hz, $-CH_2-C\underline{H}_3$)[49].

Da sich 21c durch Destillation nicht ganz von unumgesetzten ICE (Kp. ~ 40 - 50°/0,1) trennen ließ, wurde keine CH-Analyse gemacht. Die Konstitution folgt jedoch eindeutig aus den Spektren.

E. Abwandlungen des (Z)-3-Dimethylamino-2-isocyan-acrylsäureäthylesters (21a)

1. 2,3-Dimethyl-imidazol-5-carbonsäuremethylester (32):

Arbeitsvorschrift:

8,4 g (50 mmol) 21a und 28,4 g (200 mmol) Methyljodid wurden 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abziehen des überschüssigen Methyljodids am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mit 50 ml Wasser 1/2 Std. auf 95° erwärmt, dann mit 10 ml 2N Salzsäure vermischt und 5mal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Ätherphase mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers wurde das hinterbleibende, feste Rohprodukt (2 g) aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt 0,6 g (10%) 32 vom Fp. 142 - 143°.

IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): ν = 1730 (C=O), 1630 (C=C), 1600 (C=N).

^{1}H-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): τ = 3.03 (s, C-4-H); 6,55 bzw. 6,83 (s, $-CH_3$)[49]; 7,82 (s, $-OCH_3$).

$C_7H_{10}N_2O_2$ (154,2) Ber. C 54,53 H 6,54; Gef. C 54,36 H 6,45.

2. Thiazol-4-carbonsäureäthylester (35):

In eine Lösung von 3,36 g (20 mmol) 21a und 10 g (~100 mmol) Triäthylamin in 40 ml abs. THF wurde solange bei 40° Schwefelwasserstoffgas eingeleitet, bis die ungesät-

tigte Isocyanidbande von 21a bei 2090 cm^{-1} verschwunden war (Dauer ca. 5 Stdn.). Nach Abziehen des Solvens wurde der Rückstand i. Ölvak. destilliert. Man erhielt 2,3 g (73%) 35 vom Kp. 80°/0,05, welches in der Vorlage erstarrte. Umkristallisation aus Petroläther ergab 2 g (64%) 35 vom Fp. 46 - 47°.

IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): ν = 3080 (C-2-H bzw. C-5-H), 1700 (C=O).

^{1}H-NMR (100 MHz, CCl_4): τ = 1,22 (d, $J_{2,5}$ = 2 Hz, C-2-H); 1,87 (d, $J_{2,5}$ = 2 Hz, C-5-H); 5,69 bzw. 8,63 (q bzw. t, J = 7 Hz, O-CH_2-CH_3).

$C_6H_7NO_2S$ (157,2) Ber. C 45,84 H 4,49; Gef. C 45,90 H 4,63.

F. 5-Alkylmercaptothiazole [42]

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zur Lösung von 40 mmol Isocyanid in 25 ml abs. THF tropfte man unter Rühren in ca. 15 Min. 40 mmol Butyllithium (ca. 20 ml einer ca. 2N Lösung in n-Pentan), wobei man die Temp. zwischen -60° und -70° hielt. Zu der so erhaltenen Suspension wurden in 10 Min. 3,04 g (40 mmol) Schwefelkohlenstoff in 10 ml abs. THF so hinzugefügt, daß die Temp. -50° nicht überstieg. Nach 10 Min. weiterem Rühren wurden in 5 Min. 40 mmol Alkylhalogenid in 10 ml abs. THF dazugetropft, wobei keine Temperaturänderung festzustellen war. Das Reaktionsgemisch ließ man darauf auf Raumtemp. kommen und erhitzte es 1/2 Std. unter Rückfluß. Falls danach das Gemisch noch alkalisch reagierte, wurde es mit ein paar Tropfen Eisessig neutralisiert. Das Solvens wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, das Methylenchlorid abdestilliert und der Rückstand i. Ölvak. destilliert oder umkristallisiert.

3. 5-Benzylmercaptothiazol (42e):

1,64 g Methylisocyanid und 5,06 g Benzylchlorid; Destillation ergab 1,1 g (13%) 42e vom Kp. $120^{\circ}/0{,}001$.

IR (Film, cm^{-1}): ν = 3090 bzw. 3070 (C-2-H bzw. C-4-H), 1665 (C=C), 1600 (C=N).

^{1}H-NMR (100 MHz, CCl_4): τ = 1,43 (s, C-2-H); 2,48 (s, C-4-H); 2,88 (m, $C_6\underline{H}_5$); 6,16 (s, -S-$C\underline{H}_2$-).

Eine CH-Analyse wurde nicht gemacht, da sich 42e durch Destillation nicht ganz von unumgesetzten Benzylchlorid (Kp. $\sim 25^{\circ}/0{,}1$) reinigen ließ. Jedoch folgt die angenommene Konstitution eindeutig aus den Spektren.

G. 5-Aminothiazole 46

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zur Lösung von 40 mmol Isocyanid in 25 ml abs. THF tropfte man unter Rühren in ca. 15 Min. 40 mmol Butyllithium (ca. 20 ml einer ca. 2N Lösung in n-Pentan), wobei man die Temp. bei -70° hielt. Zu der erhaltenen Suspension wurden in 10 Min. 40 mmol Isothiocyanat in 25 ml abs. THF so hinzugefügt, daß die Temp. nicht über -60° stieg. Nach 15 Min. Rühren bei -70° wurde das Reaktionsgemisch mit 2,4 g (40 mmol) Eisessig versetzt. Im Falle der Umsetzungen mit Methylisothiocyanat ließ man das Reaktionsgemisch vor der Eisessig-Zugabe erst auf Raumtemp. kommen. Danach wurde - wie unter F. beschrieben - aufgearbeitet.

1. 5-Phenylaminothiazol (46a):

1,64 g Methylisocyanid und 5,4 g Phenylisothiocyanat; Destillation ergab 3 g (43%) 46a vom Kp. 130 - 140°/0,3, welches in der Vorlage erstarrte. Umkristallisation ergab 2,2 g (31%) 46a vom Fp. 82 - 83° (aus Cyclohexan).

IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): ν = 3230 (NH), 3100 (C-2-H bzw. C-4-H).

^{1}H-NMR (100 MHz, CCl_4): τ 1,65 (s, C-2-H); 2,55 (s, C-4-H); 2,84 bzw. 3,22 (m, o- bzw. m,p-H von $C_6\underline{H}_5$)[57]; 4,03 (s, N$\underline{H}$)[58].

$C_9H_8N_2S$ (176,2) Ber. C 61,33 H 4,58; Gef. C 61,26 H 4,54.

---

57) vgl. lit. cit. 57 S. 91.

58) Verschwindet beim Schütteln mit D_2O.

2. 4-Phenyl-5-phenylaminothiazol (46b):

4,68 g Benzylisocyanid und 5,4 g Phenylisothiocyanat; Rohausbeute 8,3 g (82%); Umkristallisation ergab 4,5 g (44%) 46b vom Fp. 159 - 161° (aus CCl_4).

IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): ν = 3180 (NH), 3090 (C-2-H).

^{1}H-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): τ = 1,45 (s, C-2-H); 2,16 bzw. 2,71 bzw. 3,15 (m, $C_6\underline{H}_5$)[49]; 4,48 (s, N$\underline{H}$)[58].

$C_{15}H_{12}N_2S$ (252,3) Ber. C 71,40 H 4,80; Gef. C 71,27 H 4,88.

3. 5-(N,N'-dimethylthioureido-)-thiazol-2-(N-methyl-thiocarboxamid) (46c):

1,64 g Methylisocyanid und 5,84 g (80 mmol) Methylisothiocyanat; der nach der Aufarbeitung hinterbleibende, ölige Rückstand wurde in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und daraus mit 50 ml Petroläther ein hellbrauner Feststoff (ca. 3 g) ausgefällt. Umkristallisation ergab 2,5 g (24%) 46c vom Fp. 150 - 151° (aus Benzol/Petroläther).

IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): ν = 3330 bzw. 3280 (NH), 3070 (C-4-H), 1520 (Thioamid II)[59].

^{1}H-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): τ=0,64 (s, N$\underline{H}$)[54]; 1,35 (s, C-4-H); 4,22 (s, N$\underline{H}$)[54]; 6,45 (s, -C$\underline{H}_3$); 6,74 bzw. 6,93 (d, J = 6 Hz, NH-C$\underline{H}_3$)[49][60].

$C_8H_{12}N_4S_3$ (260,4) Ber. C 36,90 H 4,65; Gef. C 37,02 H 4,83.

---

59) Thioamid I (1300 - 1100 cm^{-1}) konnte nicht zugeordnet werden, da in diesem Bereich mehrere starke Absorptionsbanden auftraten.

60) Vereinfacht sich nach D_2O-Austausch zum Singulett.

4. 4-Phenyl-5-(N,N'-dimethylthioureido-)-thiazol (46d):
4,68 g Benzylisocyanid und 2,92 g Methylisothiocyanat; Umkristallisation ergab 1,1 g (11%) 46d vom Fp. 174 - 175° (aus Cyclohexan).
IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): ν = 3280 (NH), 3070 (C-2-H), 1525 (Thioamid II)[59].
^{1}H-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): τ = 1,24 (s, C-2-H); 2,27 bzw. 2,61 (m, o- bzw. m,p-H von C_6H_5)[57]; 3,82 (s, NH)[54]; 6,45 (s, $-CH_3$); 6,94 (d, J = 6 Hz, NH-CH_3)[60].
$C_{12}H_{13}N_3S_2$ (263,4) Ber. C 54,72 H 4,97; Gef. C 55,57 H 5,30.

H. 5-Äthoxyoxazole 52

Allgemeine Arbeitsvorschrift:
Die Versuche wurden analog der in G. gegebenen Vorschrift mit äquimolaren Mengen ICE und Isothiocyanat durchgeführt. Man ließ das Reaktionsgemisch vor der Eisessig-Zugabe erst auf Raumtemp. kommen. Dann wurde - wie unter F. beschrieben - aufgearbeitet.

1. 5-Äthoxy-oxazol- 2 oder 4-(N-methyl-thiocarboxamid) (52a):
4,52 g ICE und 2,92 g Methylisothiocyanat; nach Abdestillieren des Methylenchlorids hinterblieben 6,1 g festes Rohprodukt. Umkristallisation ergab 2,2 g (30%) 52a vom Fp. 88 - 89° (aus Petroläther oder Cyclohexan).

IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): ν = 3370 (NH), 3110 (C-2-H oder C-4-H), 1540 (Thioamid II)[59]; keine Estercarbonylbande.

^{1}H-NMR (100 MHz, $CDCl_3$): τ = 2,22 (s, C-2-H oder C-4-H); 2,73 (s, N<u>H</u>)[58]; 7,01 (d, J = 6 Hz, NH-C<u>H</u>$_3$)[60]; 5,67 bzw. 8,64 (q bzw. t, J = 7 Hz, O-CH_2-CH_3).

$C_7H_{10}N_2O_2S$ (186,2) Ber. C 45,15 H 5,42; Gef. C 45,22 H [illegible]

2. 5-Äthoxyoxazol-2 oder 4-(N-phenyl-thiocarboxamid) (<u><u>52b</u></u>)

4,52 g ICE und 5,4 g Phenylisothiocyanat; Destillation ergab 3 g (31%) <u><u>52b</u></u> vom Kp. 120°/0,2, welches in der Vorlage erstarrte. Umkristallisation ergab 2,5 g (26%) <u><u>52b</u></u> vom Fp. 65 - 66° (aus Petroläther).

IR (KBr-Preßling, cm^{-1}): ν = 3230 (NH), 3130 (C-2-H oder C-4-H), 1540 (Thioamid II)[59]; keine Estercarbonylbande.

^{1}H-NMR (100 MHz, CCl_4): τ = 0,57 (s, N<u>H</u>)[58]; 2,73 (m, C_6<u>H_5</u> und C-2-H oder C-4-H); 5,42 bzw. 8,64 (q bzw. t, J = 7 Hz, O-CH_2-CH_3).

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$ (248,3) Ber. C 58,05 H 4,88; Gef. C 59,63 H [illegible]

Die abweichenden Analysenwerte lassen sich auf Verunreinigungen von <u><u>52b</u></u> durch die isomorphe Amid-Verbindung zurückführen, die sich durch Kristallisation naturgemäß nicht abtrennen läßt.

Lebenslauf

Am 4. April 1946 wurde ich, Paul-Hermann Porsch, als zweites Kind des damaligen Amtsgerichtsrates Ewald Porsch und dessen Ehefrau Bernhardine Porsch, geb. Schrader, in Rheinhausen geboren. Seit 1951 ist mein Vater in Rheinhausen als Rechtsanwalt tätig.

Von 1952 bis 1956 besuchte ich die Volksschule und ab 1956 das Naturwissenschaftliche Gymnasium in Rheinhausen, wo ich im Februar 1965 die Reifeprüfung ablegte. Da ich zunächst Maschinenbau studieren wollte, leistete ich beim Hüttenwerk Rheinhausen von April bis September 1965 ein Pflichtpraktikum als Maschinenbaupraktikant ab. Von Oktober 1965 bis März 1967 diente ich als Wehrpflichtiger bei der Bundeswehr und wurde als Obergefreiter der Reserve entlassen.

Im Sommersemester 1967 begann ich an der Universität Göttingen mit dem Studium der Chemie und bestand dort im Juli 1970 die Diplomchemiker-Vorprüfung. Anschließend fertigte ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf meine Diplomarbeit an und bestand im Juli 1971 das Diplomchemiker-Hauptexamen. Seitdem arbeite ich - wiederum unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf - an meiner Doktorarbeit.

Im März 1973 verstarb meine Mutter nach langer, qualvoller Krankheit.

Ich besitze die deutsche Staatsbürgerschaft.